Клинична
психо-
фармакология

Проф. Иван Темков
д-р Кирил Киров

Д. И. «МЕДИЦИНА И ФИЗКУЛТУРА»
СОФИЯ — 1969

Клиническая психо-фармакология

Проф. Ив. Темков
д-р К. Киров

Перевод с болгарского Л. М. Розет

Редакция и предисловие
профессора Г. Я. Авруцкого

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА — 1971

89-085.214-036.8

Совместное издание
на русском и болгарском языках
осуществляется издательством «Медицина»
(Союз Советских Социалистических Республик)
Государственным издательством «Медицина и физкультура»
(Народная Республика Болгария)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий труд — один из первых опытов всестороннего и систематического изучения наиболее существенных вопросов фармакотерапии и связанных с нею теоретических, организационных и социальных проблем психиатрии.

Основные элементы клинической психофармакологии представлены в первых трех разделах книги: «Общая психофармакология», «Введение в психиатрическую фармакотерапию», «Фармакотерапия психических заболеваний». Помимо терапевтических вопросов, в книге изложены и некоторые проблемы психофармакологии, знакомство с которыми необходимо как для понимания механизмов действия фармакологических веществ, так и для оценки их места и значения для медицинской теории и практики. Включен также небольшой раздел, в котором рассматриваются социальные проблемы психиатрии, возникшие в связи с фармакотерапией.

При разработке данного труда и обосновании ряда положений авторы исходили не только из литературных данных, но и из собственного опыта лечения психических заболеваний.

Книга снабжена большим количеством таблиц, которые облегчают ознакомление с этой сравнительно новой областью науки. В особой таблице представлены основные группы психофармакологических средств с их генетическими, химическими и фирменными названиями. Следует подчеркнуть, что в изложении материала приводятся только генетические, а не фирменные названия, так как знакомство с химическими наименованиями препаратов позволяет врачам правильно ориентироваться и оперировать со всеми синонимами данного медикамента.

Дополнительный указатель психофармакологических названий препаратов дает возможность быстро навести необходимую справку о медикаментах, упоминаемых в книге.

Авторы надеются, что их труд будет встречен с интересом не только врачами, ведущими лечебно-диагностическую работу, но и другими специалистами — фармакологами, психологами, физиологами и др. Ценные материалы для восполнения своих знаний найдет также и любознательный студент.

Все критические замечания и отзывы, которые могут оказаться полезными для второго издания, будут приняты с благодарностью.

Авторы выражают признательность специалисту-библиографу Н. Маджарову за ценную помощь при составлении библиографии.

София, март 1968 г. Авторы

-12
-70

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА

Предлагаемая советским читателям книга известных болгарских психиатров проф. И. Темкова и доктора К. Кирова представляет собой труд, охватывающий почти все современные проблемы клинической психофармакологии.

Благодаря синтезу большого числа новых химических веществ, обнаруживших тропизм к определенным расстройствам психической деятельности, открылись новые перспективы лечения психических заболеваний.

На смену «шоковым» методам пришли разные по своим фармакологическим свойствам медикаменты, обладающие разными спектрами психотропной активности. На основе изучения этих свойств, индивидуальных для каждого препарата, и сопоставления их с особенностями клинической картины состояния больного стала возможной выработка клинически обоснованных дифференцированных показаний к терапии, создались условия для элективного избирательного воздействия на те или иные психопатологические расстройства.

Благодаря возможности дозирования новых препаратов, их смены, применения комбинаций стало возможным проведение «гибкой» терапии в соответствии с изменением в ходе лечения состояния больного. Таким образом, психиатрия впервые получила возможность применения *медикаментозного* лечения психических заболеваний с широким использованием огромного опыта применения в медицине фармакотерапии.

Наряду с этим простота и безопасность применения новых медикаментов позволили неограниченно долго воздействовать на те или иные психопатологические расстройства не только в условиях психиатрической больницы, но и во внебольничных условиях. Это в свою очередь привело к возможности раннего и одномоментного сочетанного применения медикаментозного лечения и всего комплекса социально-реадаптационных воздействий на душевнобольного, что, с одной стороны, резко повысило эффективность терапии, с другой — изменила структуру психиатрической помощи.

По образному замечанию некоторых авторов, в эру психофармакотерапии «психиатрия вышла из стен психиатрических больниц», что привело к резкому расширению объема оказываемой помощи, особенно внебольничной, с широким охватом новых и новых контингентов больных. С другой стороны, возникли новые проблемы, связанные с увеличением в населении числа больных, нуждающихся в медицинской помощи.

Изменился облик не только психиатрических больниц и структура психиатрической помощи — весьма существенные сдвиги произошли в характере психических заболеваний. В период массового применения психотропных средств стали реже встречаться тяжелые формы возбуждения, в частности маниакальные, кататонические, стало меньше пышных парафренных картин, бредовые состояния утратили ряд своих «классических» признаков и стали во многом походить на навязчивости и т. д.

Многие из непрерывно текущих психозов приобрели приступообразный характер, приступообразные — начали протекать периодически.

С другой стороны, значительно возросло число невыраженных «стертых», «матовых» депрессий, имеющих затяжной характер и нередко симулирующих хронические апато-абулические состояния, увеличилось число вялотекущих форм психозов, в частности шизофрении, с преобладанием неврозоподобных и психопатоподобных состояний. Возникла новая проблема побочных явлений и осложнений психофармакотерапии не только в соматоневрологическом, но и психопатологическом аспекте, особенно учитывая необходимость длительного, подчас многолетнего непрерывного применения довольно высоких доз психотропных средств.

Все шире начинает использоваться в психиатрии метод психофармакологического анализа, во многом дополняющий традиционный клинический психопатологический метод, динамика состояния в ходе терапии и оценка чувствительности тех или иных синдромов на определенное фармакологическое воздействие учитываются при дифференциальной диагностике, используется оценка заболевания «ex juvantibus».

Все эти, как и множество других проблем, составляют предмет исследования сравнительно молодой отрасли клинической психиатрии и фармакологии, получившей название «клиническая психофармакология». Она включает в себя наряду с теоретически клиническими, фармакологическими, биохимическими, нейрофизиологическими и другими проблемами широкий круг практических вопросов лечения нервных и психических болезней, организационной, социальной психиатрии, применения психотропных средств в соматической медицине и т. д.

В нашей стране клиническая психофармакология развивается как составная часть клинической психиатрии и объединяет широкий круг исследователей, как работающих в научных учреждениях, так и практических врачей. За последние годы накоплен большой клинический опыт, по сути разработаны клинические дифференцированные показания к лечению основными психотропными средствами, выработаны наиболее рациональные методики их применения. В отличие от большинства зарубежных исследований, адресующих психофармакотерапевтическое воздействие к синдромальному уровню, советские исследователи наряду с этим используют отечественный клинический метод целостной оценки состояния с установлением закономерностей взаимодействия синдромов, а также динамическое понимание течения заболевания как закономерную смену состояний. Это определяет иной подход к психофармакотерапии, учитывающий не только бо́льшую обоснованность при установлении показаний к терапии, но и динамический подход к лечебному процессу с помощью анализа тенденций закономерно текущего заболевания, возникающих под влиянием лекарственного воздействия.

С другой стороны, имеющаяся в нашей стране система диспансерного обслуживания больных позволяет не только проводить длительное катамнестическое наблюдение, но и обеспечивать истинную преемственность между стационарным и внебольничным лечением, расценивая последнее не как «поддерживание» достигнутого в стационаре улучшения в состоянии больного, а как не менее, а более важный, длительный этап внебольничной терапии, позволяющий проводить медикаментозное

лечение не в искусственно созданной обстановке психиатрической больницы, а в привычной для больного социальной среде. Таким образом, создаются условия для создания единой системы лечения душевнобольных, построенной на общих клинических и организационных установках с одновременным соблюдением принципа всемерной индивидуализации и комплексности терапии.

Работа в этом направлении еще далека от завершения и потребует больших усилий для обобщения накопленного опыта как в нашей стране, так и за рубежом.

Именно поэтому книга И. Темкова и К. Кирова представит несомненный интерес и для исследователей-психофармакологов, и для работающих в смежных областях, и для практических врачей как психиатров, так и других специальностей.

Отражая широкий круг вопросов современной клинической психофармакологии, авторы используют как собственные данные, так и анализируют опыт исследователей других стран. При этом они не ограничиваются изложением только психофармакотерапии в узком смысле этого слова, но и описывают применение противоалкогольных, противоэпилептических средств и др. Стремясь к полноте изложения, авторы затрагивают и ряд смежных вопросов, порой переходя к изложению чисто клинических проблем. Не все разделы книги равноценны по своему значению. Так, например, отдельный раздел посвящен применению психодизлептических средств и наркоанализа, не получивших у нас распространения, поскольку их терапевтическая ценность вызывает большие сомнения.

Наряду с описанием основных и наиболее эффективных медикаментов авторы приводят сведения о большом числе препаратов, имеющих значительно меньшее практическое значение. Изложение некоторых разделов книги может показаться советскому читателю непривычным с позиций нашего понимания клинических закономерностей ряда нозологических форм, отдельные рекомендации авторов, отражающие их точки зрения, расходятся с данными советских исследователей.

Эти и некоторые другие особенности книги И. Темкова и К. Кирова ни в коей мере не снижают ее значения как современного руководства по клинической психофармакологии, ориентирующего читателя в целом ряде сложных проблем.

Чтобы дать возможность читателям ознакомиться с точками зрения наших болгарских коллег, мы решили оставить текст авторов без существенных изменений, сочтя возможным в некоторых случаях прибегнуть к редакторским примечаниям.

Можно надеяться, что предлагаемая книга будет с интересом прочитана и принесет пользу дальнейшему равитию клинической психофармакологии в нашей стране и поможет улучшению лечения душевнобольных.

Проф. Г. Я. Авруцкий

ОБЩАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

ВВЕДЕНИЕ

25 июня 1952 г. на конгрессе в Люксембурге французские психиатры сообщили о результатах лечения ими психозов «нейролитически-нейролептическим методом, заимствованным из области гибернационной терапии». Вряд ли тогда кто-нибудь мог предположить, что это новое направление в психиатрии получит столь широкое развитие и под названием «психофармакология» разовьется как дисциплина, объединяющая творческие усилия специалистов в области химии, биохимии, фармакологии, нейрофизиологии, психиатрии и многих других.

Различные проблемы современной психофармакологии хорошо сформулированы.

1. Синтезирование новых психотропных препаратов, обладающих максимальной терапевтической широтой и вызывающих минимальные побочные явления и осложнения.

2. Всестороннее изучение изменений, вызываемых в организме человека психотропными препаратами.

3. Исследование механизма действия психофармакологических медикаментов.

4. Изучение фармакопсихопатологических особенностей действия психофармакологических препаратов на психические функции как здоровых, так и больных людей.

5. Изыскание психотомиметических (психотоксичных) веществ, вызывающих экспериментальные психозы.

Клиническая психофармакология, изучая все эти аспекты, направляет внимание главным образом на изучение психотропных веществ для терапии психических заболеваний и на связанные с этим вопросы: исследование психофармакологических препаратов, способы их применения, дифференцирование показаний и противопоказаний, наблюдение за медикаментозно обусловленными изменениями в структуре и динамике психозов и т. д.

Прошло более 15 лет с начала психофармакологической эры в психиатрии. Ежегодно во всех странах появляются в печати тысячи публикаций с сообщениями об опыте сотен авторов. Накоплено достаточно данных, помимо собственного опыта авторов, чтобы сделать определенные выводы о значении психофармакотерапии для теории и практики современной психиатрии. Следует иметь в виду, что любая идея или метод вначале воспринимаются с воодушевлением и тем самым снижается интерес к другим методам, поэтому необходимо критическое отношение к предмету исследования. Так, например, электрошок на время отвлек внимание от инсулина. Сегодня мы являемся свидетелями того, как психофармакологические средства приводят к значительному ограничению так называемых классических методов лечения (электрошок, инсулин) и даже полному отказу от них. Такая тенденция преждевременна. Исходя из нашего опыта, мы считаем, что классические

методы лечения занимают подобающее им место в терапии психических заболеваний. При этом мы вовсе не умаляем важной роли фармакотерапии, но подчеркиваем сложность лечения психических расстройств и необходимость более комплексного и более творческого отношения к этой проблеме.

Очень трудно перечислить все положительные моменты, которые внесла психофармакология в область клинической психиатрии. Поэтому мы остановимся только на самом главном.

1. Современная психофармакология обогатила и расширила терапевтические возможности психиатров для активного и эффективного вмешательства при психических заболеваниях, на которые старые методы не могли воздействовать: хроническая шизофрения, маниакальные состояния, острое и длительное психомоторное возбуждение различной природы, тяжелые навязчивые синдромы, тяжелые психопатические реакции, приступы возбуждения у олигофренов и т. д.

2. Большая, широко распространенная группа психических заболеваний, так называемые реактивные состояния (неврозы, психогенные психозы) и группа так называемых психосоматических заболеваний благодаря фармакотерапии получили благоприятную основу для эффективной терапии.

3. Возникли предпосылки, послужившие толчком к применению новых форм реабилитации и ресоциализации. Большой контингент больных, находящихся в условиях длительной госпитализации, смог вернуться в свои семьи и включиться в общественную среду. Другая часть больных, лечение которых дало меньший эффект, смогли более или менее полноценно участвовать в некоторых трудовых процессах.

4. Появилась возможность психопрофилактики психозов при помощи поддерживающей терапии, способствующей стабилизации ремиссии и уменьшению частоты приступов, особенно при шизофрении.

5. Произошли существенные изменения в облике, организации и режиме психиатрических больниц. Благодаря современной фармакотерапии значительно уменьшилось количество возбужденных и агрессивных больных; психиатрическая больница по основным показателям приближается к соматической.

6. Особенно интересны перемены, происшедшие в принципах и организации психиатрической помощи. Гуманное и в лечебном отношении более результативное направление—содержать психически больных как можно дольше в семейной и трудовой среде теперь легче осуществимо. В настоящее время применяются новые формы внебольничной психиатрической помощи — дневные и ночные стационары, вспомогательные мастерские, спортивные и культурные мероприятия, созданы лучшие условия для реабилитации, намечаются новые методы диспансерной работы и т. д.

7. Практика показала, что фармакотерапия — один из своеобразных клинических экспериментов, который позволяет получить различные данные, имеющие значение для понимания ряда сторон патогенеза, патофизиологии и клиники психозов. Постепенный и «ступенчатый» характер улучшения клинической картины, разная скорость редукции отдельных симптомов и синдромов, а иногда и искусственное обострение и усиление их создают предпосылки для более глубокого (как в замедленных кадрах киноленты) изучения психопатологической симптоматики. Быстрота воздействия шоковых методов лечения и неизбежность при их применении коматозного состояния у больного исключают подобные условия для наблюдения. Психофармакология способствовала также новому развитию биохимии мозга. Как подчеркивают Bueno и Himwich, понимание механизмов действия нейролептиков имеет большое значение для изучения патогенеза шизофрении.

Поэтому с полным основанием можно сказать, что психофармакология для психиатрии — это то же самое, что антибиотики для терапии. Как терапия внутренних болезней, да и вся соматическая терапия, немыслима без антибиотиков, так и современная психиатрия не может существовать без психотропных веществ. Правда, новая фармакотерапия далека от каузального воздействия на болезненный процесс, но эта терапия не симптоматическая, как считали вначале многие авторы, а глубоко патогенетична; к этому общепризнанному положению вместе с советской психиатрической школой (А. В. Снежневский, 1961; С. Г. Жислин, 1962; Т. Я. Хвиливицкий, 1961, и др.) присоединяемся и мы. То обстоятельство, что фармакотерапия глубоко изменяет психотическую картину и динамику психоза не только в процессе конкретного приступа, но и в его дальнейшем течении, говорит о ее биологическом воздействии, особенно если принять во внимание массивность некоторых побочных явлений, возникающих в процессе психофармакологического лечения.

Однако критическое отношение ко всякому новому методу, который стремится заменить другие, обязывает нас привести ряд фактов, свидетельствующих о наличии определенных отрицательных особенностей в современной психофармакотерапии.

Длительное наблюдение и исчерпывающие катамнезы показали, что некоторые эндогенные психозы (например, шизофрения) после лечения психотропными средствами (однократно или многократно) склонны к затяжному течению, а психозы, протекающие фазами (например, маниакально-депрессивный психоз), получают тенденцию либо к более частым приступам, либо к альтернирующей схеме. Стали чаще появляться неблагоприятные для клинического развития изменения в структуре отдельных синдромов — так называемый патоморфоз клинической картины, а в ряде случаев эти заболевания становятся резистентными к фармакотерапии или к другим видам лечения и т. д.

Если первоначально считалось, что эта терапия абсолютно безвредна, то более поздние клинические наблюдения показали, что в процессе лечения возникает ряд побочных явлений и осложнений, многие из которых носят тяжелый характер и даже ведут к летальному исходу. Все эти факты свидетельствуют о необходимости повышенного внимания к фармакотерапии и обязывают нас не успокаиваться на мысли о ее безвредности.

Клиническая психофармакология в ее теоретическом и практическом аспектах — дисциплина молодая, которая создает свои научные основы, особенно там, где это касается объективного, достоверного статистического отчета о результатах лечения по сравнению с действием других лечебных средств.

Бесспорно, однако, что и за этот короткий период клиническая психофармакология оказала глубокое влияние на мышление современного психиатра. Мы согласны с мнением Delay (1967), что «клиническая психофармакология обязывает психиатра мыслить с физиологических позиций и приближает его к области невропатологии, от которой он

был весьма далек. Психиатрия длительное время находилась вне широкого биологического течения, преобразующего медицинскую науку; она быстро эволюционирует, а психофармакологическое направление ускоряет этот процесс».

Настоящая книга, которую мы предлагаем читателям, ставит задачу прежде всего на основе собственного опыта и данных мировой практики представить в критическом свете наиболее важные вопросы клинической психофармакологии с теоретической и практической точки зрения. В книге представлены наиболее популярные у нас и за рубежом психотропные препараты с их подробным фармакологическим и клиническим описанием.

Прилагаемые таблицы, схемы и указатели облегчают пользование данным трудом и правильно ориентируют читателя в этом действительно огромном арсенале психотропных лекарств.

Специальная часть монографии содержит описание методов фармакотерапии основных психозов. Учитывая интерес к этим материалам врачей разных специальностей, мы посвятили отдельную главу психофармакологической терапии в других областях медицины.

В книге затронуты и некоторые важные социальные проблемы, связанные с внедрением фармакотерапии в медицинскую практику. Освещение этих вопросов особенно важно ввиду исключительно широкого распространения некоторых психофармакологических препаратов (транквилизаторов — мепробамата и производных бензодиазепина) или психостимуляторов, которые могут вызвать психическую зависимость от них. В других случаях бесконтрольное употребление этих препаратов может отразиться на работоспособности, в частности работников транспорта, что может создать опасность для жизни людей (аварии на транспорте).

К ИСТОРИИ ВОПРОСА

Психофармакология, рассматриваемая как «интердисциплинарная» отрасль естествознания, а особенно в области практического применения в медицине, имеет короткую историю. Зачатки ее, однако, обнаруживались еще в глубокой древности как элемент религиозных и магических ритуалов или во врачебном эмпиризме, Delay (1967) справедливо говорит, что «эта наука — старое искусство». Последующие поколения приобрели более широкий опыт благодаря употреблению различных успокаивающих, устраняющих боли и опьяняющих средств. Большое значение имело изыскание веществ, обладающих свойством погружать человека в мир красивых иллюзий.

Delay (1967) напомнил, что еще Гомер в «Одиссее» говорит о непентессе — растении, название которого означало «отсутствие скорби». Оно имело свойство успокаивать душевную боль и вызывать эмоциональное безразличие. В той же «Одиссее» дочь Зевса Елена добавляла непентессу в чаши, дабы пирующие забыли о своих горестях. Предполагается, что непентесса в сущности не что иное, как опиум. В Элладе существовало поверье, что богиня Церера подарила людям опиум, чтобы освободить их от боли и страданий.

Гашиш употреблялся ассирийцами еще в VIII столетии до нашей эры. В Перу бытовало поверье, что листья кокаина были ниспосланы богиней, дабы «создавать сытость у голодных, силу у слабых и забвение невзгод» (цит. по Stach и Pöldinger). Как успокаивающие или усыпляющие средства античным врачам были известны: цикута (Solanum nigrum), белена (Hyoscyamus niger), мандрагора (Atropa mandragora). Остается лишь добавить известное во все времена психотропное действие алкоголя.

Одно из первых научных описаний психотропных свойств опиума принадлежит A. von Haler (1708—1777), видному врачу, физиологу и поэту. Он страдал мочекаменной болезнью и принимал опиум в возрастающих дозах и одновременно отмечал его благотворное действие на свою старческую депрессию.

В XVIII веке в Париже в Отель Дье и Шарите при душевных болезнях применялись комбинации лекарств, куда входили генциана, валериана и лаундаум.

В XIX веке ряд авторов описывают действие на психику различных веществ. Наиболее известен из них Thomas de Quincey (1785—1859). Исключительно одаренная личность, он сам страдал наркоманией, и его книга «Исповедь англичанина опиомана» (1821) вызвала большую сенсацию. Во Франции Ch. Baudelaire (1821—1867) отобразил модное тогда увлечение наркотиками в своей книге «Искусственный рай» (1860). Результаты самонаблюдения над действием гашиша описал и Th. Gautier (1811—1872) в книге «Клуб гашишистов» (1843). Популярное описание самонаблюдения при злоупотреблении наркотическими средствами дано также в книге Aldous Huxley (1894—1945) «Ворота восприятия».

К этому же времени относятся труды Moreau de Tours (1804—1884) о гашише. Согласно Baruk (1965), это первые исследования глубинной личности больного. Кроме гашиша (со свойствами которого он познакомился во время путешествия в страны Востока), M. de Tours изучил действие многих других психотропных веществ — опиума, белладонны, белены, акопитина и хлороформа — методом самонаблюдения и в опытах на больных. Именно поэтому он по праву считается одним из основоположников психофармакологии.

В этой области не меньшие заслуги и Kraepelin, который проводил систематические научно обоснованные исследования различных лекарственных веществ на здоровых людях. Он изучал морфин, чай, алкоголь, эфир, хлоральдегид и паральдегид и в 1892 г. опубликовал свой знаменитый труд «Влияние некоторых лекарств на простые душевные процессы». В связи с этой книгой многие считают его родоначальником другого раздела современной психофармакологии — фармакопсихологии. Kraepelin, ученик Wundt, работая в духе ассоциативной психологии, пытался исследовать «простые душевные процессы». К сожалению, огромный труд, созданный его школой, нашел применение только в области психологии труда, в частности на транспорте.

В этой области большие заслуги имеет Lewin, много занимавшийся экзотическими успокаивающими ядами (цит. по Lippert).

XX век ознаменовался дальнейшим прогрессом в обнаружении психотропных свойств ряда веществ. С 1950 г. известны многие опыты Baruk по экспериментальной кататонии. В 1932 г. стали известны опыты Pascal, проведенные на больных шизофренией; они, собственно говоря, предшествовали подобным опытам Mayer-Gross. Еще в 1927 г. Beringer опубликовал свой капитальный труд по мескалиновому опьянению, а в годы второй мировой войны в Англии развился наркоанализ, который, будучи лечебным методом, дал определенные материалы также и для фармакологии.

Здесь нужно отметить исследования русских и советских ученых в области психофармакологии, которые, как указал В. М. Морозов, несправедливо недооценивают и забывают на Западе. Учение И. П. Павлова об экспериментальных неврозах и теоретическое обоснование бромкофеиновой терапии является по существу ценным вкладом в психофармакологию. Крайне интересны с психофармакологической точки зрения опыты Е. Х. Кандинского по изучению действия индийской конопли на динамику псевдогаллюцинаций и работы Е. А. Попова о влиянии брома, кофеина и хлоралгидрата на галлюцинации и т. д. Большой теоретический материал дали исследования М. А. Гольденберга, связанные с атропиновыми и акрихиновыми психозами.

Систематического изучения этого направления в Болгарии в прошлом не было. Заслуживает внимания изучение Г. Узуновым больных с атебриновыми психозами: кроме клинических наблюдений, он включил и элементы психофармакологических исследований, а именно опыт вызывания экспериментальных атебриновых психозов.

Основы современной клинической психофармакологии были заложены в 1952 г. во Франции. Но еще в 1946 г. хирург Laborit, изучая постоперационные заболевания, искал

способы медикаментозной блокады нейровегетативных реакций. После испытания многих веществ он вместе с Hugenard отметил, что хлорпромазин потенцирует действие анестетиков и анальгетиков. Одновременно с этим они отмечали у больных склонность к сонливости и безразличие к окружающей среде без помрачения сознания. В том же году Hamon и сотр., применяя хлорпромазин (ларгактил) при маниакальном возбуждении, отметили его потенцирующее действие на пентобарбитал и пентидин. Delay, Deniker и Harle в клинике Св. Анны в Париже впервые в течение длительного времени применяли хлорпромазин для лечения ряда психозов. О результатах своих наблюдений они сообщили на заседании, посвященном столетию Медико-психологического общества во Франции.

Следующий этап развития психофармакологии связан с резерпином — веществом, резко отличающимся от фенотиазинов, родоначальником первых психофармакологических средств, который до сих пор используется как средство против повышенного кровяного давления.

Rauwolfia serepentina Bentham была известна еще в Индии за 10 веков до нашей эры. Отвары из ее листьев употребляли как успокоительное средство. В XVI веке Leonhard Rauwolf, врач, ботаник и путешественник, привез это растение в Европу. В 1952 г. Müller, Schittler и Bein извлекли из него новый алколоид, обладающий выраженным успокаивающим и гипотензивным действием. Еще в 1931 г. появились публикации индусских авторов о лечении психозов этим же растением. Индусские авторы (Вхатия, Гупта, Рой, Шакраватри, Вакил) успешно применяли его при эндогенных психозах, эпилепсии и истерии. Резерпин в психиатрии начал применять в Америке Kline в 1954 г. и в Цюрихе в том же году Weber (все цит. по Stach и Poldinger).

Одновременно независимо от хлорпромазина были открыты и психотропные свойства гидразиновых ингибиторов моноаминооксидазы. Положительное действие этой группы препаратов было обнаружено случайно, в процессе широкого применения римифона при лечении туберкулеза. Помимо антидепрессивного действия, этот препарат провоцировал делириозно-галлюцинаторно-параноидный синдром. Внедрение ипрониазида в клиническую практику связано с именем Kline (1957).

Еще успешнее началось лечение депрессивных состояний фармакологическими средствами с 1957 г., когда швейцарец Kühn при испытании имипрамина как нейролептина обнаружил его почти специфическую активность при депрессиях, сопровождающихся двигательной заторможенностью. Наблюдения Kühn вскоре были подтверждены Kielholz, Battegay, Coirault, Steck, Freyhan, Lehmann и многими другими.

На протяжении того же десятилетия под влиянием описанных выше важных терапевтических открытий постепенно получило самостоятельное значение применение транквилизаторов. Исходными веществами при этом были соединения алкохолина и дифенилметана.

Психофармакология обогатилась наблюдениями в связи с возрастающим употреблением синтетических анальгетиков (и злоупотребления ими), таких, как долантин, поламидон, эукодал, дроморан, дикодал и т. д. Большинство этих морфиноподобных препаратов рекламировалось с указанием на то, что они не таят в себе опасности наркоматического привыкания; разочаровывающие сообщения появились, естественно, лишь через несколько лет. Остается прибавить данные наблюдений результатов злоупотребления так называемыми возбуждающими аминами (векамин, амфетамин и др.), которое приняло устрашающие размеры, особенно после второй мировой войны, в Японии. Наряду с лечебными стали известны и психотогенные свойства психостимуляторов.

История психодизлептических веществ тесно переплетена с историей психофармакологии. Как уже упоминалось, психотропные свойства ряда алкалоидов и многих растительных экстрактов были известны еще в древности, но они употреблялись тогда преимущественно в религиозно-ритуальных целях. В «Corpus Hippokratum» и в фармакотерапии эллинов есть указание, что экстракты мандрагоры вызывают «безумие» у здоровых людей. Вещества подобного рода использовались карфагенянами при диверсионных военных действиях с целью лишения противника способности к обороне.

В древности было также известно, что при употреблении алкалоидов соланацеи возникают психотонические явления. Полагают (цит. по Г. В. Столярову), что пророчицы храма Аполлона в Дельфах изрекали свои смутные «прорицания» под влиянием белладонны. В средние века белладонна употреблялась наряду с другими веществами для вызывания экстратического опьянения при участии в шабаше. Францисканский монах Бернардино де Сахагун (1590) поведал в своих хрониках о «божественном грибе» теонанакатле, благодаря которому индийские жрецы получали дар ясновидения. В Китае издавна было известно действие женьшеня.

В XIX веке были открыты психотомиметические свойства «райского газа» (Dory, 1814), атропина (Ковалевский, 1880). В 1943 г. Hofmann во время работы в лаборатории Sandoz, где он изучал свойства спорыньи, случайно открыл действие диэтиламида лизергиновой кислоты, которое позднее было изучено Stoll.

Побочные явления, вызываемые психофармакотерапией, также дают большой материал для раскрытия дизлептических свойств многих медикаментов.

В последнее время в области клинической психофармакологии намечается стремление синтезировать более активные психотропные средства. Самым существенным в этой тенденции является получение веществ с наибольшим лечебным эффектом, минимальными побочными явлениями и малотоксичных.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Бурное развитие психофармакологии характеризуется синтезированием огромного количества препаратов с различным химическим составом. Число веществ возрастает настолько быстро, что подробное ознакомление со всеми медикаментами стало очень трудной задачей даже для узкого специалиста в этой области. В связи с этим возникает необходимость систематизации всех психофармакологических медикаментов по принципам, раскрывающим их самые существенные свойства и лечебные показания.

Классификацию психофармакологических средств можно построить на основе различных показателей. Heinrich (1961) отмечает, что в этом отношении существует 5 основных критериев:

1) химическая структура;
2) фармакодинамика, воздействие на обмен, показатели тестов на подопытных животных;
3) собственно действие препаратов (в смысле v. Baeyer [1]);
4) клинический эффект (в смысле v. Baeyer [1]), прицельные симптомы по Freyhan [2] и нозологическая единица;
5) сопутствующие явления.

Анализ предложенных в литературе классификаций, построенных на некоторых из указанных критериев, показал, что, помимо бесспорных положительных сторон и преимуществ, в них есть ряд пробелов и слабых мест. Например, классификация, ведущим принципом которой является характер действия препарата, нецелесообразна, так как она не сообразуется с тем, что действие почти любого медикамента, т. е. его терапевтический эффект, зависит не только от химических свойств препарата, но и от индивидуальных особенностей больного, его целостной психической, нервной и соматической реактивности. Известно также, что бесконечное разнообразие врожденных и индивидуально приобретенных качеств человека создает различную почву, на которую действие одного и того же препарата дает в рамках одной и той же нозологической единицы крайне различные в количественном и качественном отношении конечные лечебные результаты.

Попытки классифицировать препараты на основе их химического строения представляют большой интерес в связи со стремлением исследователей найти соотношение между молекулярным строением психотропных веществ и их воздействием на нормальную и болезненно

[1, 2] Эти понятия рассматриваются в соответствующих разделах.

измененную психическую деятельность. Химическая структура препаратов учитывается в большинстве классификаций, включая и нашу, а для некоторых групп или подгрупп медикаментов этот принцип является руководящим.

Классификации, построенные преимущественно на результатах фармакологических экспериментов, полезны и для клинициста, так как они помогают ему ознакомиться с фармакодинамикой целых групп препаратов. С этой точки зрения заслуживают внимания классификация и систематизация лекарственных средств, представленные школой Selbach. Они основываются на положениях Hess (цит. по Selbach, 1964), который подчеркивает единство и противоположность в деятельности двух отделов вегетативной нервной системы: трофотропно-парасимпатического с нейрогормоном серотонином и эрготропно-парасимпатического с нейрогормоном адреналином.

Мы считаем, что для целей клинической психофармакологии наиболее удовлетворительными являются те классификации, которые позволяют врачу-специалисту и общепрактикующему врачу быстро определить, к какой терапевтической группе относится данный препарат.

В этом отношении очень удобной оказалась классификация, предложенная Delay (1961). Автор делит психотропные вещества на три основные группы: психолептики, психоаналептики и психодизлептики. Эта классификация представлена в следующей схеме.

		Примеры
А. ПСИХОЛЕПТИКИ	1. Гипнотики (неолептики)	Хлоралгидрат, барбитураты
	2. Нейролептики (тимолептики)	Фенотиазины, резерпин, бутирофеноны
	3. Транквилизаторы	Мепробамат
Б. ПСИХОАНАЛЕПТИКИ	1. Стимуляторы активности	Психотонические амины
	2. Стимуляторы настроения (тимоаналептики)	Ипрониазид, имипрамин
	3. Прочие стимуляторы	Витамин С и др.
В. ПСИХОДИЗЛЕПТИКИ	Галлюциногены или деперсонализаторы	Мескалин, псилоцибин, ЛСД-25

Здесь следует обратить внимание на то, что к группе психолептиков отнесены тимолептики в узком смысле слова, а именно, трициклические соединения с антидепрессивным действием, а тимолептики из группы ингибиторов моноаминоксидазы (так называемые тимеретики) включены как подраздел психоаналептиков. Объединение нейролептиков с тимолептиками в одну группу основано на ряде фактов, часть из которых подробнее рассматривается в разделе антидепрессантов. Все же мы считаем целесообразным из дидактических соображений и вследствие того, что эти препараты находят различное применение в терапии,

обусловленное профилем их действия, разделить их на две отдельные группы.

Официальная американская классификация существенно отличается от европейской. В ней содержится одна основная группа транквилизаторов, которая делится на большие и малые. Большие транквилизаторы — это уже известные нейролептики, а малые, называемые также атарактиками, соответствуют тому, что у нас называют транквилизаторами. Вторая основная группа — стимуляторы, объединяющая все антидепрессивные медикаменты. В частности, Kline (1959) называет психолептики психоингибиторами, а нейролептики — атарактиками. Транквилизаторы (по нашей классификации) тот же автор обозначает как психомышечные релаксанты, а некоторые из них — седативными. Последнее понятие, однако, вносит известные неясности в отношении отграничения ряда более старых психотропных медикаментов.

А. В. Снежневский (1961) предложил классификацию, которая построена на физиологических принципах, т. е. на основе действия психофармакологических медикаментов на процессы возбуждения и торможения.

1. Психолептики (уменьшают возбудимость).
2. Психотоники (усиливают возбудимость).
3. Психотомиметики или галлюциногены.

Почти совпадает с изложенной и классификация, предложенная Г. Я. Авруцким. Нужно отметить, что эти две классификации имеют много общего с классификацией Delay.

Определенное значение придается и классификации Stach и Pöldinger. Ее основной критерий — антипсихотический эффект препаратов.

I. Психофармакологические средства, не обладающие антипсихотическим действием.
   1. Гипнотики.
   2. Стимуляторы центральной нервной системы.
   3. Транквилизаторы.

II. Психофармакологические средства, обладающие антипсихотическим действием.
   1. Нейролептики (негипнотические седативные средства преимущественно антишизофренического действия).
   2. Антидепрессанты.
      а. Тимолептики (преимущественно улучшающие настроение).
      б. Тимеретики (устраняющие двигательную заторможенность).

III. Психофармакологические средства, обладающие психотомиметическим действием.

В используемой нами классификации сочетаются клинические, физиологические и химические критерии. Она наиболее близка к классификации Labhardt (цит. по Kielholz, 1965). Мы считаем ее самой удобной для клинициста, так как она предусматривает одновременно и химическую структуру препарата, и его терапевтические свойства.

Классификация психотропных средств

I. Нейролептики.
   а. Фенотиазины.
   б. Азафенотиазины.
   в. Тиоксантены.
   г. Бутирофеноны.
   д. Алкалоиды раувольфии.
   е. Бензохолинолизины.
   ж. Прочие нейролептики.
II. Антидепрессанты.
   а. Трициклические соединения.
   б. Ингибиторы моноаминоксидазы.
III. Транквилизаторы.
   а. Дифенилметаны.

б. Бензодиазепины.
в. Производные глицерина.
г. Карбинолы.
д. Гликоловые производные.
е. Прочие транквилизаторы.

IV. Психостимуляторы.
а. Корковые, действующие посредством адренергических медиаторов.
б. Прочие, действующие косвенно путем влияния на обмен или посредством других механизмов.

V. Психодизлептики.
а. Производные индола.
б. Прочие, преимущественно холинолитические, «делириогенные» средства.

Разумеется, эта классификация, как и всякая другая, создана ценой компромиссов, что, впрочем, не снижает ее практической и даже научной ценности. Ниже даны краткие определения 5 основных групп психотропных средств, которые лежат в основе данной классификации. Ознакомление с этими определениями позволяет быстро ориентироваться в большом количестве препаратов.

Нейролептиками современная психофармакология обозначает вещества, различные по химическому строению и фармакодинамике. Их объединяет сходный лечебный эффект, и прежде всего их свойство вызывать клинический синдром, названный Delay (1952) нейролепсией.

Нейролептический синдром характеризуется тем, что на фоне ясного сознания происходит угнетение эмоциональной, волевой активности и подавление инстинктов. В результате такого воздействия у больного ослабевает напряжение, наступает известное безразличие к окружающему, к психотической продукции, уменьшается или исчезает психомоторное возбуждение. В самых общих чертах этот синдром напоминает так называемый органический психосиндром Bleuler.

Нейролептический симптомокомплекс локализуется преимущественно в стволе мозга, а патофизиологическая основа его состоит в ослаблении тонуса психической напряженности (Cornu) — звено, посредством которого устраняется психотическое возбуждение, бредово-галлюцинаторная симптоматика, кататонические расстройства поведения и «шизофренические диссоциации Аза» (Hippius, Selbach). Нейролептическое торможение охватывает центральную и периферическую болезненно повышенную эрготропную активность нервной системы, в результате чего начинают доминировать трофотропные функции (дифференцэффект Selbach).

К антидепрессантам относится группа химически неоднородных веществ, которых объединяет свойство — устранять депрессивный синдром. Основным показанием для их применения является меланхолическая подавленность. В спектре некоторых антидепрессантов участвует в различной степени и легкий нейролептический компонент, обусловливающий возможность купирования ажитированности.

Транквилизаторы по действию близки к классическим седативным средствам. Химически они также очень разнородны. Транквилизаторы не обладают ни антидепрессивным, ни антипсихотическим (антишизофреническим) эффектом. Эту группу медикаментов объединяет свойство — ослаблять или устранять некоторые невротические, т. е. непсихотические, симптомы, такие, как страх, навязчивые переживания, напряжение, вегетативные дисфункции, а также способность вызывать у больного состояние вялости и безразличия. Одним из существенных отличий транквилизаторов от более старых седативных средств является отсутствие снотворного эффекта. Наступление сна при употреблении обычных доз обусловлено не собственно снотворным действием, а успокаивающим влиянием и устранением раздражителей вегетативного, висцерального или эмоционального происхождения.

Стимуляторы центральной нервной системы — вещества, которые временно повышают психическую и физическую работоспособность, улучшают настроение, снимают чувство усталости, сонливости и вялости. Некоторые из них снижают аппетит. Химически это также сборная группа. Психостимуляторы не обладают антипсихотическим эффектом, а при известных условиях могут вызвать психоз.

Психодизлептики имеют различный химический состав, не обладают антипсихотическим действием, но применение их в малых дозах может вызвать у здоровых людей (у добровольцев) психические изменения или активизировать, изменить и «окарикатурить» психотическую симптоматику у психически больных.

Границы между указанными выше пятью группами не резки как с фармакодинамической, так и с клинико-терапевтической точки зрения. При применении ряда психотропных препаратов обнаружено, что в зависимости от их химического состава и дозировки лечебные свойства оказываются переходными между отдельными большими группами. Например, все нейролептики, в особенности слабые, в очень малых дозах имеют несомненно транквилизирующий эффект; в то же время некоторые транквилизаторы, например диазепам, оказывают антипсихотическое действие. Известно также (об этом более подробно сказано в соответствующем разделе), что ряд нейролептиков, помимо нейролептических свойств, оказывает и антидепрессивное действие: левомепромазин, хлорпротиксен, тиоридазин.

* * *

Для быстрой и компетентной ориентировки в большом арсенале психотропных средств любой специалист должен быть осведомлен о наиболее важных медикаментах из каждой группы.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Едва ли необходимо особо подчеркивать исключительно важное значение всестороннего изучения действия психотропных препаратов. Помимо чисто познавательного момента, вскрытие сущности физиологических и патофизиологических механизмов при фармакогенном вмешательстве в психическую деятельность здорового и больного человека максимально облегчило бы и усовершенствовало лечебное дело. Однако нужно признать, что до сих пор наши знания ограничиваются лишь отдельными, почти изолированными звеньями сложного пути этого процесса. Ниже представлены вкратце как гипотезы, так и установленные факты в этой области.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

При предварительном отборе вновь синтезированных психотропных средств, помимо фармакологических данных, полученных на экспериментальных животных, большое практическое значение имеет понимание взаимоотношений между химической структурой препарата и его клиническим действием.

Систематические сравнительные исследования зависимости между структурой трициклических соединений и их лечебными свойствами

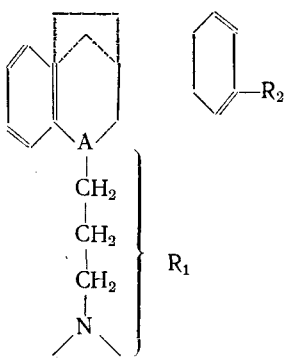
показали, что химическое строение этих препаратов и ожидаемое лечебное действие находятся в прямой связи друг с другом. Действительно, ряд теоретических вопросов, связанных с объяснением фактов, все еще остаются гипотетическими, а в методическом отношении не все стороны исследований получили необходимую достоверность. Bente и сотр. (1964) справедливо отмечают, что данные о взаимоотношениях между химической структурой и биологическим действием психотропных средств можно считать вполне удовлетворительными лишь тогда, когда станет известна химическая структура рецепторов, на которые воздействует психофармакологическое средство.

Важные данные по интересующим нас проблемам мы находим в работах Himwich и сотр. (1956), Petersen и сотр., Hippius и Kanig, Bente и сотр. (1964), Hippius (1965, 1966), Stach, Pöldinger, Keup и др.

Подчеркивается, что исследование вопроса «химическая структура — биологическое воздействие» связано с методическими трудностями, на которых мы останавливаться не будем. Известно, например, что лечебный эффект зависит не только от собственно действия данного психофармакологического средства, но и от исходного состояния больного (Selbach, 1961), от дозы препарата (Madsen, Ravn), от так называемой структуры фазы психофармакологического действия (Hippius) и т. д. При разработке этой проблемы необходимо иметь в виду как указанные выше особенности, так и ряд других.

Строение молекулы трициклических нейролептиков и антидепрессантов определяет принципиальную возможность трех различных структурных изменений.

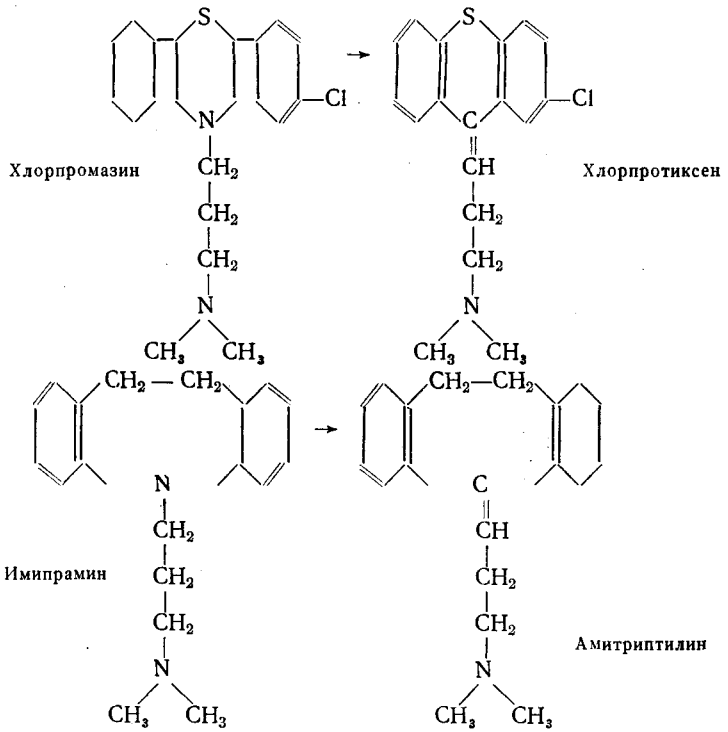
I. Изменения в ядре основного кольца.
II. Изменения в основной боковой цепи (R_1).
III. Изменения при замещении в ядре (R_2).



Можно сделать следующие выводы.

I. Характер психотропных свойств трициклических препаратов, т. е. какие именно свойства выступают на передний план — антидепрессивные или нейролептические, — зависит от химической структуры трициклического основного кольца. Установлено, что трициклическое кольцо молекулы нейролептиков находится в одной плоскости, в то время как отдельные звенья колец антидепрессантов располагаются под углом. Чем больше располагаются под углом два фенильных кольца против среднего, тем отчетливее выражен антидепрессивный эффект трициклических препаратов.

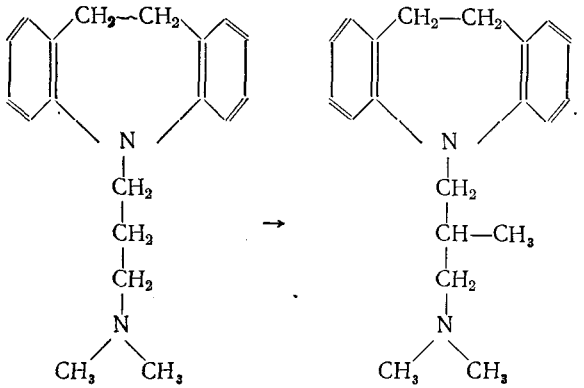
Установлено также, что антидепрессивное действие усиливается при изменениях в среднем кольце. Когда это кольцо становится 7-членным, тогда антидепрессивная активность проявляется наиболее сильно. Наоборот, когда среднее 7-атомное кольцо становится 6-атомным, антидепрессивное действие ослабляется, а за счет этого усиливается нейролептический компонент. Характер действия трициклического препарата в значительной степени определяется также тем, какой именно атом находится в среднем кольце (место A): C-атом или N-атом. Например, установлено следующее: при замещении N-атома (хлорпромазин) C-атомом (хлорпротиксен) антидепрессивное действие оказывается более выраженным; при замещении же N-атома (имипрамин) C-атомом (амитриптилин) наступает легкое ослабление антидепрессивных свойств и усиливается тормозящее действие (нейролептический эффект).



II. Изменения в боковой цепи также приводят к различным свойствам трициклических соединений. Еще Himwich (1956) подчеркивал, что трициклический психотропный препарат лишь тогда приобретает антипсихотические свойства, когда основная боковая цепь R_1 между тройным кольцом и ее концом содержит три углеродных атома. В настоящее время можно считать, что изменения в основной боковой цепи при прочих равных условиях (одинаковые кольца и субституции в положении R_2) приводят к существенным изменениям психотропных свойств — так называемого профиля действия.

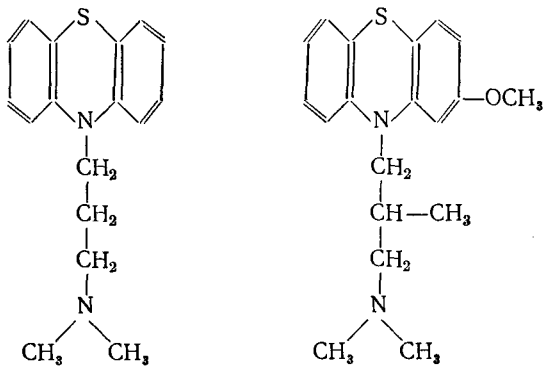
Изменения в боковой цепи (R_1) могут быть выражены в различных направлениях: 1) изменение длины цепи или ее ответвления, 2) изменение основной группы, которая находится на периферическом конце

цепи, состоящей из трех углеродных атомов. При ответвлении цепи усиливается тормозящий эффект препарата. Например, тримепримин обладает более сильно выраженным затормаживающим действием, чем имипрамин.



Имипрамин Тримепримин

То же самое относится к переходу промазина к левомепромазину.

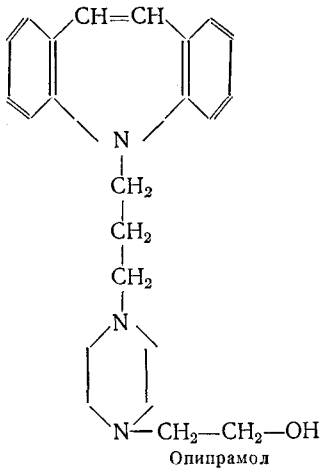


Промазин Левомепромазин

Акцентуирование антидепрессивного действия трициклических препаратов достигается замещением в боковой цепи N-атома гетероциклическим кольцом. Например, пиперидиновые боковые цепи типа мепазина или тиоридазина ослабляют нейролептическую активность и одновременно усиливают антидепрессивное действие, т. е. фенотиазины благодаря пиперидиновым боковым цепям практически становятся также антидепрессивно действующими препаратами.

В то же время ослабление антидепрессивного действия и одновременное усиление нейролептических свойств осуществляется перфеназиновой боковой цепью и пиперидиновой боковой цепью пиперацетазинового типа. Примером служит опипрамол, ядро которого характерно для антидепрессанта, однако боковая его цепь ведет к ослаблению антидепрессивной активности.

III. Изменения, связанные с субституцией в ядре, т. е. изменения свойств трициклических препаратов в результате субституции в ядре, лишь количественные: изменяется степень мощности препарата. Для фенотиазинов, например, показательна следующая схема (табл. 1).



Опипрамол

Таблица 1

Субституция в ядре R_2	Препарат	Мощность
H	Промазин	$\frac{1}{2}$
Cl	Хлорпромазин	1
CF_3	Флуфеназин	20—40
$SO_2-N(CH_2-CH_2-CN)_2$	Тиопроперазин	20—40

Такое же явление наблюдается и в отношении хлоримипрамина, который оказывает эффект, аналогичный имипрамину, но при меньших дозах.

Замена двух и больше мест в кольце ведет к ослаблению и даже исчезновению психотропных свойств. Например, дихлоримипрамин — фактически неактивный препарат.

Мало известно о связи между химической структурой и психотропным действием остальных психотропных средств.

Алкалоиды раувольфии имеют много общих свойств с другими алкалоидами (иохимбин, эрготамин). В то же время резерпин и ЛСД-25 имеют антагонистические профили действия — антипсихотический и психотомиметический, но молекула обоих препаратов содержит триптамин. Однако ингибитор моноаминоксидазы с антидепрессивным действием — этриптамин — является производным триптамина.

Очень мало известно также об указанных выше взаимосвязях, касающихся бутирофенонов. Ориентировочным моментом здесь является некоторая общность этих препаратов с морфином и частью синтетических центральных анальгетиков: галоперидол можно рассматривать как 4-фенилпиперидиновое производное.

В заключение следует подчеркнуть, что изучение химической структуры и клинического действия имеет большое значение не только для пути, по которому нужно идти при синтезировании новых веществ, но и для более ясного понимания их фармакодинамики. Ведущиеся в этом направлении молекулярно-биологические исследования в свете работ Paulinq и Szent-Györgyi, как и в области стереохимии, помогут освещению данных вопросов.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ[1]

Интенсивные и целенаправленные исследования лекарств, воздействующих на психические заболевания, вскрыли функциональное значение некоторых мозговых структур, их биохимизм и взаимосвязи с изменениями в психической жизни человека. Структурно-функциональный подход в исследовании мозга пролил свет на роль ретикулярной формации, поставил вопрос о функции так называемой лимбической системы, побудил к научным изысканиям в области изучения психики здоровых и больных людей.

Ретикулярная формация. Ретикулярная формация (РФ) представляет собой совокупность невронов, расположенных в центральной части ствола мозга и простирающихся от нижних отделов спинного мозга до неспецифических ядер зрительных холмов.

В структурном отношении для ретикулярной формации характерны следующие признаки:

1) ретикулярная формация связана множеством коллатералей со специфическими афферентными путями;
2) ретикулярная формация связана посредством невронов со всей корой больших полушарий;
3) ретикулярная формация — многоневронное образование с рядом синапсов;
4) ретикулярная формация связана посредством невронов с гипоталамусом и вегетативными центрами;
5) существуют анатомические связи между ретикулярной формацией и подлежащими спинальными механизмами.

В морфологическом отношении ретикулярная формация отличается от специфических афферентных путей, проводящих тактильные, болевые, зрительные и другие импульсы: ретикулярная формация связана со всей корой головного мозга, а не только с определенной ее областью и имеет множество связей с подлежащими и прилежащими структурами (рис. 1).

Даже схематическая морфологическая характеристика ретикулярной формации в достаточной степени отражает ее функциональную роль в деятельности сложного регуляторного аппарата организма — мозга.

Ретикулярная формация с ее локализацией и присущими ей связями объединяет самые разнообразные и далеко отстоящие друг от друга центры и в зависимости от раздражений, исходящих из внешней и внутренней среды, подготавливает целостную биологически целесообразную реакцию организма. Невроны ретикулярной формации участвуют в координации сложных движений, в регуляции рвотного, кашлевого, дыхательного рефлексов и вазомоторной регуляции.

Эта схема структурно-функциональной роли ретикулярной формации в центральной нервной системе проливает свет на некоторые стороны действия ряда нейротропных средств, влияющих на ретикулярную формацию. Нейролептики фенотиазинового ряда оказывают угнетающее действие на ретикулярную формацию[2], что обусловливает слабую реактивность коры головного мозга, синхронизацию электроэнцефалограммы, ослабление ряда вегетативных реакций (температурная регуляция, снижение процессов обмена), антиэметическое действие. Психоаналептики типа амфетаминов активируют некоторые группы невронов ретикулярной формации, вызывают десинхронизацию электроэнцефалограммы и повышают активность коры. Взаимосвязи ретикулярной формации с таламическими ядрами объясняют устранение «отрицательного психического оттенка боли» под влиянием нейролептиков типа фенотиазинов и бутирофенонов. Анальгетики наркотического ряда затрудняют передачу импульсов от ретикулярной формации к неспецифическим ядрам таламуса.

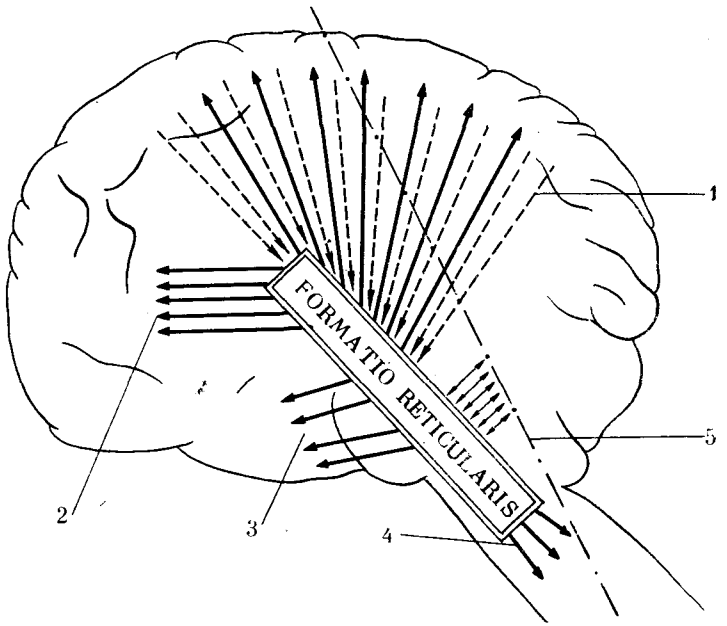


Рис. 1. Ретикулярная формация.
1 — кортико-ретикулярные связи; *2* — связи с лимбической системой; *3* — ретикуло-гипоталамические связи; *4* — ретикуло-спинальные связи; *5* — специфический афферентный путь.

Krupp и др. установили в опытах на кроликах, что кофеин снижает активность интраламинарной медиоталамической системы, которая оказывает угнетающее влияние на кору больших полушарий. Таким образом, кофеин устраняет угнетающее действие на кору, что обусловливает ее активацию. Наркотики типа барбитуратов и ингаляционные наркотики также прежде всего угнетают медиальные пути к мозгу, связанные с ретикулярной формацией, и в очень больших дозах тормозят передачу импульсов в специфические области коры (Feldberg).

Лимбическая система. Mac Lean (цит. по Э. Гельгорну) на основании некоторых электрофизиологических особенностей выделил определенные области коры больших полушарий в так называемую лимбическую систему. В лимбическую систему включаются области коры больших полушарий (лежащих медиально от передней части gyrus cinguli), induseum griseum, area entorhinalis, nucleus amygdalal, area septalis, gyrus hippocampi (рис. 2).

Архитектонически и филогенетически эти области соответствуют комплексу древней и старой коры. Некоторые авторы обозначают эти структуры как обонятельный

[1] Глава написана доцентом Р. Овчаровым.
[2] В настоящее время показано, что в ряду нейролептиков нет соответствия между их антипсихотической активностью и выраженностью действия в отношении ретикулярной формации. *Прим. ред.*

мозг, хотя часть из них характеризуется сложным строением и не имеет отношения к обонятельным ощущениям. Отдельные структуры лимбической системы, несмотря на различное их строение, связаны между собой. Раздражение любого пункта лимбической области электрическим током или химическим веществом вызывает ответную реакцию во всех ее отделах. Лимбическая система имеет многочисленные связи с другими структурами мозга. При тактильных, болевых, вегетативных, зрительных и других раздражениях регистрируются биоэлектрические ответы лимбической системы. Афферентные пути к гиппокампу от восходящей ретикулярной формации, гипоталамуса и интраламинарных ядер зрительных холмов идут по септо-гиппокамповым связям. Анатомически и функционально существуют тесные взаимоотношения между неокортексом и лимбической системой. Электрическое раздражение лимбической системы активирует неокортекс; это говорит о том, что в лимбической системе, подобно ретикулярной формации, существует механизм, вызывающий диффузную активацию неокортекса. Аф-

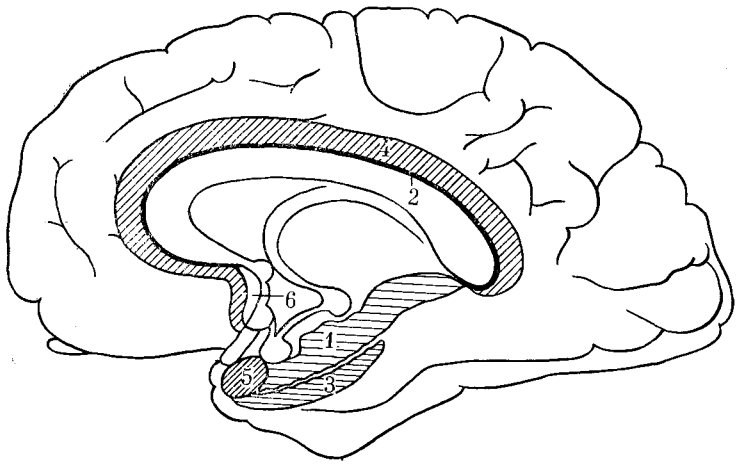


Рис. 2. Лимбическая система.
1 — hippocampus; *2* — induseum griseum; *3* — area entorhinalis; *4* — gyrus cinguli; *5* — nucleus amygdalae; *6* — area septalis.

ферентные стимулы, вызывающие активацию неокортекса, которая выражается в десинхронизации биоэлектрической активности в лимбической системе, обусловливает возникновение медленных волн с высоким вольтажем. Реакция активации в гиппокамповой зоне появляется раньше, чем реакция активации в неокортексе, и отличается большей устойчивостью к угнетающе действующим веществам.

Mac Lean охарактеризовал лимбическую систему с функциональной стороны и высказал научно обоснованное предположение, что она играет роль в возникновении и течении эмоциональных реакций. В лимбической системе, тесно связанной с таламусом, находится представительство соматической и висцеральной чувствительности, что дало основание обозначать ее как висцеральный мозг. В лимбической системе выражена, хотя и не очень отчетливо, функциональная локализация. Стимулирование определенной части лимбической системы вызывает изменения дыхания, кровяного давления, сердечной деятельности, тонуса кишечника и других вегетативных явлений, сопутствующих эмоциональным реакциям. Лимбическая система регулирует и более сложные рефлекторные реакции. При раздражении электрическим током латеральной части гипоталамуса у животного усиливается пищевой рефлекс, даже если животное сыто. Разрушение этой структуры полностью угнетает пищевой рефлекс. Nucleus amygdalae имеет отношение к реакциям страха и ярости. Это говорит о том, что n. amygdalae облегчает влияние механизов, осуществляющих агрессивное поведение, и подавляет инстинкт размножения. Некоторые области лимбической системы имеют отношение и к памяти.

Penfield и Milner наблюдали больных, у которых после удаления темпоральной области коры по поводу психомоторных припадков возникал корсакоподобный синдром (потеря способности запоминания текущих событий).

Согласно данным Paper (цит. по Э. Гельгорну), морфологической основой эмоций являются гипоталамус, gyrus cinguli, hippocampus в их взаимосвязях. Автор допускает, что эмоции возникают либо в коре и передаются в эти структуры через гиппокамп, либо в гипоталамусе и распространяются по другим звеньям. Гипоталамус занимает важное место благодаря своему промежуточному положению; это обусловливает его возможность связывать лимбические структуры переднего мозга как с лимбическими структурами среднего мозга, так и с более каудально расположенными частями мозгового ствола. Olds и Milner установили в опытах наличие так называемых «зон поощрения» и «зон наказания», связанных с лимбической системой и прежде всего с гипоталамусом.

Крысу с имплантированным электродом в область септума помещают в специальную камеру, где находится рычаг, замыкающий цепь источника электрического тока к имплантированным электродам. Если во время ориентировочной реакции крыса коснется рычага, включится цепь и в область септума крысы пройдет электрический ток. Раздражение «зоны поощрения» (предполагается ощущение удовольствия) заставит животное часто прикасаться к рычагу. Однако если животному имплантировать электрод в другую часть гипоталамуса — «зону наказания», связанную с ощущением неудовольствия, животное будет избегать того места камеры, где находится рычаг. Stein на основании этих механизмов построил свою гипотезу о структурной основе депрессивных состояний.

Эмоциональное равновесие человека поддерживается позитивными раздражителями и «поощрениями». Отсутствие «ожидаемого поощрения» лишает его положительных стимулов и приводит к депрессии. Поведение направляется двумя основными системами: системой поощрения (удовольствия) и системой наказания[1]. Система поощрения локализуется в части переднего мозга, передней коммисуре, мамиллярных телах, септуме (части лимбической системы). Эта система по принципу обратной связи поддерживает начатое действие. Система наказания, в которую входит перивентрикулярная система, передний отдел ствола, задняя часть гипоталамуса, по принципу указанной выше системы прерывает возникшую рефлекторную реакцию. Депрессия может наступить при функциональной недостаточности системы поощрения или при усиленной активности действующей антагонистической системы наказания. Система поощрения тесно связана с адренергическими механизмами, о которых сказано ниже. Некоторые эффекты психофармакологических средств связаны с их влиянием на лимбическую систему. Хлорпромазин и резерпин, которые могут вызвать «нейролептическую» депрессию, угнетают систему поощрения. Наоборот, амфетамин активирует ее. Хлордиазепоксид (либриум) оказывает регулирующее влияние на биоэлектрическую активность лимбической системы.

Медиаторы центральной нервной системы

Как в центральной, так и в периферической нервной системе передача нервных импульсов происходит посредством химических веществ — медиаторов. С точки зрения наших современных знаний важую роль в центральной нервной системе играют ацетилхолин, норадреналин, допамин, 5-гидрокамтритамин и в известной степени γ-аминомасляная кислота.

[1] Авторы дают несколько упрощенное толкование как поведения человека, так и механизмов его эмоциональных реакций. *Прим. ред.*

Ацетилхолиновая медиация

Ацетилхолин — наиболее универсальный медиатор в организме; в настоящее время он лучше изучен. В организме ацетилхолин находится в связанной с белками форме, предохраняющей его от разрушения (Hebb, Smallman). Согласно современным данным ацетилхолин обнаружен во всей нервной клетке, но в наибольшем количестве он скапливается в везикулах пресинаптической части неврона в неактивной связанной с белками форме (рис. 3).

Под влиянием раздражения (нервного импульса) ацетилхолин переходит в свободную активную форму и вступает во взаимодействие с рецепторами (холинореактивными системами) следующего неврона или эффекторной клеткой. При взаимодействии ацетилхолина с холинореактивными системами клеточная мембрана постсинаптической части синапса из состояния покоя переходит в состояние возбуждения (Nacmansohn).

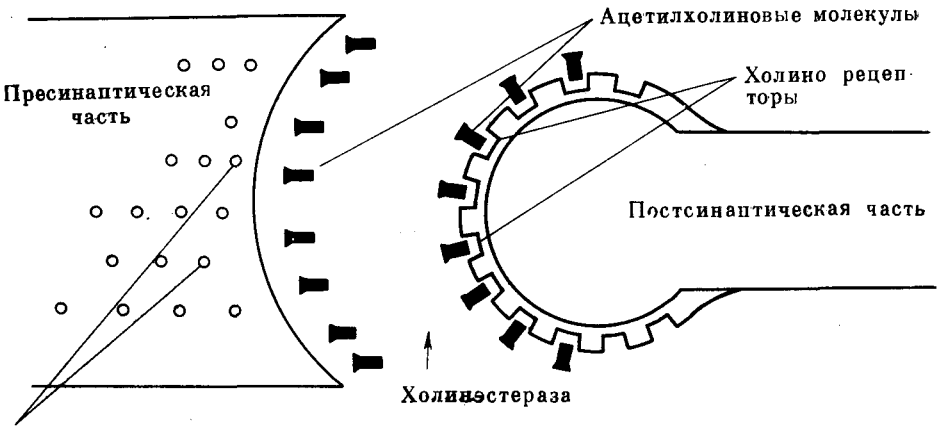


Рис. 3. Объяснение в тексте.

В то время как мембрана в состоянии покоя обладает избирательным свойством не пропускать ионы и тем самым создает неравномерную против градиента концентрацию K^+ в клетках и Na^+ во внеклеточном пространстве, под влиянием ацетилхолина клеточная мембрана теряет это свойство, в результате чего происходит выравнивание концентрации, сопровождаемое деполяризацией. Если явление деполяризации продолжается более длительное время, клетка перестает воспринимать следующий импульс, что фактически приводит к деполяризационной ареактивности, к застойному возбуждению, которое феноменологически представляет подавление нервной активности в этом звене. В процессе биологической эволюции образовался механизм, который обеспечивает быстрое расщепление ацетилхолина и освобождение холинореактивной системы. Таким образом создаются условия для непрерывного течения нервного процесса. Расщепление ацетилхолина на холин и уксусную кислоту осуществляется ферментом холинэстеразой.

Известны два типа холинэстеразы: истинная и ложная. Оптимальный субстрат истинной холинэстеразы — ацетилхолин, а ложной (псевдохолинэстераза) — бутирилхолин. Истинная холинэстераза находится в синапсах, сером веществе центральной нервной системы, симпатических ганглиях, эритроцитах, плаценте. Псевдохолинэстераза — в плазме (поэтому ее называют также плазменной холинэстеразой), в слизистой оболочке кишечника, поджелудочной железе, печени. Продукты расщепления ацетилхолина — холин и уксусная кислота — не обладают холинергической активностью. Они частично способствуют дальнейшему разрушению ацетилхолина, частично же используются для ресинтеза ацетилхолина. Синтез ацетилхолина совершается под влиянием энзима холинацетилазы. Для этого синтеза необходимы также CoA (донатор ацетиленовой группы), аденозинотрифосфат (источник энергии) и некоторые ионы: Mg^{++}, K^+ и др. (Quastel). В сущности ацетилхолин, проводящий нервные импульсы в синапсы, проявляет свой эффект после того, как он связывается с определенной биохимической структурой — холинореактивной системой, расположенной в постсинаптической части синапса, который может быть другим невроном или эффекторной клеткой[1]. Взаимодействие медиатора ацетилхолина с холинореактивной системой (холинорецептор) вызывает возбуждение в невроне или эффекторной клетке. Структура холинореактивных систем в настоящее время недостаточно ясна, но вероятнее — это белковые комплексы с активными группами, к которым ацетилхолин имеет отношение. Различиями между холинореактивными системами обусловливаются и различные эффекты ацетилхолина.

Холинореактивные системы делят на две группы: М-холинорецепторы (М-холинореактивные системы), характеризующиеся чувствительностью к мускарину, и Н-холинорецепторы (холинореактивные системы), более чувствительные к никотину. М-холинорецепторы расположены в органах с гладкой мускулатурой, в сердечной мышце, секреторных железах (органы с постганглионарной иннервацией) и в центральной нервной системе. Н-холинорецепторы (на которых оказывают возбуждающее действие малые дозы никотина) находятся в вегетативных ганглиях, хромаффинных клетках надпочечников (медуллярная часть), в поперечнополосатой мускулатуре, в центральной нервной системе. М-холинореактивные системы значительно более чувствительны к блокирующему действию атропина и скополамина, чем Н-холинореактивные. Однако есть данные, что Н-холинореактивные системы в ганглиях и поперечнополосатой мускулатуре различны. В то время как в ганглиях Н-холинореактивные системы блокируются некоторыми метониевыми соединениями (так называемые ганглиоблокаторы), в поперечнополосатой мускулатуре они избирательно блокируются препаратами кураре и некоторыми курареподобными ядами (табл. 2).

Таблица 2

Вид	Где расположены	Вызывают возбуждение	Вызывают угнетение
М-Холинореактивные системы	Органы с гладкой мускулатурой — сердце, центральная нервная система	Мускарин, пилокарпин, антихолинэстеразные ингибиторы (физостигмин и др.)	Атропин
Н-Холинореактивные системы		Никотин	Ганглиоблокаторы (метониевые соединения)
А) Ганглии	Вегетативная ткань, каротидные тельца		
Б) Поперечнополосатая мускулатура	Поперечнополосатая мускулатура, центральная нервная система	Никотин	Кураре

Ацетилхолин играет важную роль в функциональном состоянии центральной нервной системы. При раздражении периферических нервов или некоторых областей коры больших полушарий выделяется ацетилхолин в свободной активной форме (Burgen, McIntosh, М. Я. Михельсон и др.). Как электрофизиологические исследования, так и исследования поведенческих реакций показывают, что повышенное содержание ацетилхолина в центральной нервной системе, вызываемое физиологическим раздражителем или введением ингибитора фермента, разрушающего ацетилхолин, связано с явлениями возбуждения.

Локальное нанесение ацетилхолина на кору больших полушарий вызывает разряды. Под влиянием антихолинэстеразных веществ у животных быстрее вырабатываются рефлексы. Elliott считает, что определенное количество ацетилхолина необходимо для нормальной деятельности центральной нервной системы. Скопление большого количества ацетилхолина вызывает судороги приступообразного характера, обусловленные в большой степени гиперактивацией деятельности центральной нервной системы. Впро-

[1] Разобранный выше механизм синаптического проведения разработан для нервно-мышечного контакта. Вопрос о медиаторах центральной нервной системы в значительной части гипотетичен. *Прим. ред.*

чем, данные, касающиеся этого вопроса, противоречивы. Richter и Crossland установили, что во время сна и наркоза увеличивается содержание ацетилхолина. Однако другие исследования показывают, что ацетилхолин облегчает проведение нервных импульсов по некоторым невронам центральной нервной системы. Столь противоречивые данные можно объяснить большой вариабельностью экспериментальных условий. Если непосредственно после приступа судорог исследовать содержание ацетилхолина, то оно окажется увеличенным, но через короткое время наступает снижение. Кроме того, значительное количество активного ацетилхолина, выделяемого под воздействием наркотиков (например, эфира), вызывает длительную деполяризацию невронов, что по существу является деполяризационным блоком в центральной нервной системе. Зависимость эффектов от дозы препарата и условий, в которых проводилось исследование, и является причиной некоторых противоречивых данных по вопросу о влиянии ацетилхолина на образование условных рефлексов. С. И. Гальперин в опытах на собаках установил, что ацетилхолин в дозе 1 мг/кг тормозит условнорефлекторную деятельность. Г. И. Федорович же обнаружил, что ацетилхолин в дозе 1,5 мг/кг вызывает у собак в первые 15—30 минут усиление условнорефлекторной деятельности, а вслед за тем ее торможение. Н. В. Саватеев показал, что центральные эффекты антихолинэстеразных веществ, способствующих выделению ацетилхолина, зависят от дозы препарата. Ингибитор холинэстеразы фосфакол в дозе 0,2 мг/кг повышает двигательную активность крыс, а доза 0,4 мг/кг вызывает возбуждение, после которого быстро наступает фаза торможения.

Ацетилхолин и антихолинэстеразные вещества активируют биоэлектрическую активность; под их воздействием появляется десинхронизация электроэнцефалограммы. Так как изменения фоновой активности напоминают реакцию активации, есть основание предполагать, что в механизме центрального действия ацетилхолина и антихолинэстеразных веществ участвует восходящая активирующая система. Эффекты ацетилхолина и здесь зависят от дозы препарата. Р. Ю. Ильюченок установил, что введение малых доз ацетилхолина (0,3—0,5 γ) внутрикаротидно в «cerveau isole» или интактному животному вызывает десинхронизацию биоэлектрической активности, а в больших дозах (2,8 γ/кг) — явления депрессии.

Стимулирующим действием на нервные процессы в центральной нервной системе обладает и никотин, что говорит о присутствии и Н-холинореактивных систем в мозге. При определенных дозах никотин вызывает судороги. В механизме никотиновых судорог большое участие принимают нервные структуры среднего мозга и более каудальные отделы его. Активирующий эффект на кору обусловливается связями между ретикулярной формацией среднего мозга и вышерасположенными образованиями (Р. Ю. Ильюченок). По мнению Р. Ю. Ильюченка и А. Г. Елисеевой, в механизме пассивно-оборонительных реакций, в эмоциональной реакции страха участвуют холинореактивные системы. Холинэстеразный ингибитор галантамин (нивалин) усиливает пассивно-оборонительную реакцию у животных. М-холинолитик амизил угнетает условнорефлекторную деятельность, но не подавляет безусловный пищевой рефлекс и одновременно устраняет реакцию страха, а элементы агрессивности у животного остаются. В этом отношении хлорпромазин (адренолитик) существенно отличается от амизила, так как он не подавляет изолированную реакцию страха. Кроме того, авторы допускают, что эти вещества воздействуют на лимбические структуры, ибо на уровне ретикулярной формации гипоталамуса могут формироваться примитивно организованные эмоции.

В сущности интересные взгляды авторов, основанные на остроумно построенных экспериментах противоречат множеству других данных и мнений. Как считает П. К. Анохин, в оборонительных реакциях участвуют адренергические механизмы. Согласно Э. Гельгорну, при гневе и страхе преобладает тонус симпатикуса, а при положительных эмоциях — тонус парасимпатикуса.

Кроме той роли, которую играет ацетилхолиновая медиация в функциональной активности ретикулярной формации и лимбической системы, она имеет существенное значение для трофических процессов в нервных клетках. В синапсах даже в состоянии покоя выделяются минимальные количества свободных ацетилхолиновых молекул, которые, не вызывая деполяризации[1], вероятно, стимулируют трофические процессы в нервных клетках. По мнению Н. И. Гращенкова (цит. по К. С. Шадурскому), при травматических состояниях нервной системы в непосредственно поврежденных невронах в более отдаленных областях появляется состояние так называемой «функциональной асинапсии», при которой, несмотря на отсутствие морфологических изменений, обнаружена ацетилхолиновая медиация. Антихолинэстеразные вещества (эзерин, неостигмин, нивалин), применяемые при таких состояниях, благоприятствуют действию ацетилхолина, угнетая разрушающий его фермент.

Ацетилхолиновая медиация имеет патологическое значение при некоторых нарушениях координации. Установлено, что повышенное содержание ацетилхолина в экстрапирамидных ядрах обусловливает появление тремора и признаков экстрапирамидной симптоматики. Данные аутопсии умерших от паркинсонизма также свидетельствуют о повышенной активности холинергических систем, что говорит о благоприятном терапевтическом эффекте холинолитиков (атропин и др.), особенно холинолитиков с преимущественным центральным действием. Однако следует пояснить, что в основе экстрапирамидной симптоматики не всегда лежит абсолютно повышенная холинергическая активность. Относительное активирование холинергических механизмов из-за недостаточности уравновешивающих их адренергических механизмов (недостаток допамина, норадреналина) также может вызвать экстрапирамидные нарушения. Это делает понятным и другое фармакотерапевтическое направление — воздействие на экстрапирамидные нарушения адренергическими средствами.

Взаимоотношения медиаторов, динамическое равновесие холинергических и адренергических механизмов центральных нервнорегуляторных звеньев, изменяющихся под влиянием некоторых психофармакологических средств, могут объяснить и ряд сопутствующих им побочных явлений. Нейролептики фенотиазинового типа и структурно близкие к ним фармакологические средства проявляют преимущественно адренолитический эффект; но поскольку они обладают и холинолитическим действием, этот эффект выражен слабее. Поэтому при применении этих препаратов имеет место относительная, несбалансированная активация холинергических систем в экстрапирамидных ядрах, которые клинически манифестируют паркинсонизмом, фасцикулярными подергиваниями, гипотонически-гипертоническими явлениями. Резерпин вызывает тот же эффект: он освобождает в организме биогенные амины (адреналин, норадреналин), благодаря чему временно парализуются их депо-механизмы, и они легко поддаются разрушению энзимными системами. Здесь следует объяснить тот на первый взгляд «парадоксальный» факт, что дериваты фенотиазина типа хлорпромазина, прохлорперазина и др. вызывают экстрапирамидные патологические явления, в то время как другие фенотиазиновые дериваты или близкие к ним, такие, как диетазин, этопропаризин и др., являются хорошими антипаркинсоническими средствами. При применении хлорпромазина и подобных ему лекарств на передний план выступает адренолитический эффект, а диэтазин и этопропаризин оказывают холинолитическое (атропиноподобное) действие.

Адренергические механизмы центральной нервной системы

Важную роль в медиации нервных процессов в центральной нервной системе, и особенно в ретикулярной формации, играют катехоламины (адреналин, норадреналин и допамин) — медиаторы адренергических невронов. Гипотеза об их участии в реакциях и активации коры голов-

[1] Существует также и другое, весьма распространенное, мнение о том, что спонтанно выделяемые кванты ацетилхолина способны продуцировать небольшие волны деполяризации («миниатюрные потенциалы»). *Прим. ред.*

ного мозга впервые была создана Bonvallet, Dell, Hiebel. Позднее Rothballer и П. К. Анохин на основании множества экспериментальных данных эту гипотезу подтвердили. Vogt, изучая распределение симпатинов в центральной нервной системе, установил, что норадреналин находится там в значительно большем количестве, чем адреналин. Hillarp и сотр. при помощи гистохимической флюоресцентной техники показали, что бо́льшая часть невронов лимбической системы содержит катехоламины, следовательно, можно предположить, что эти медиаторы

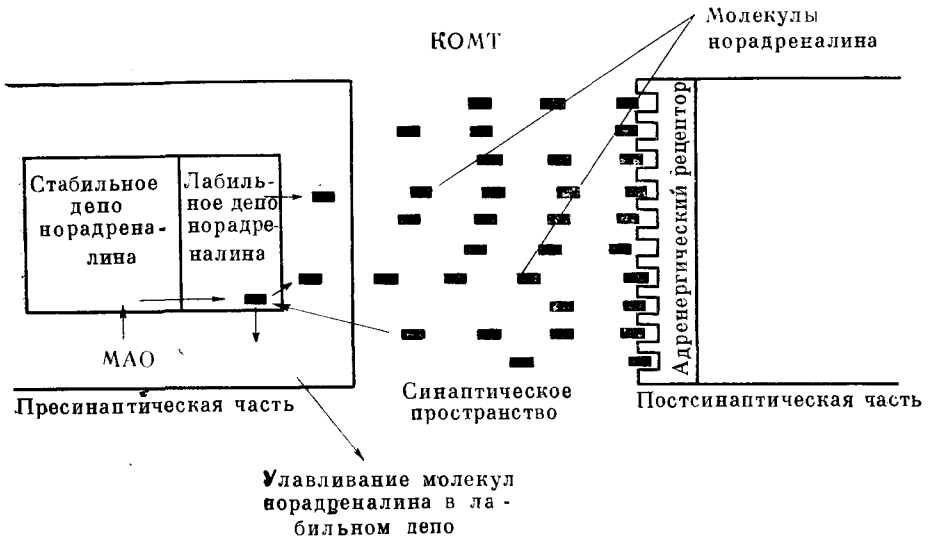


Рис. 4. Объяснение в тексте.

играют роль в эмоциональных реакциях. В настоящее время медиаторы адренергических невронов имеют общее название — катехоламины (пирокатехины) — соответственно их химическому строению.

Метаболизм катехоламинов. В организме катехоламины синтезируются из аминокислоты диоксифенилаланина. Синтезирование катехоламинов совершается и в центральной нервной системе, о чем говорят данные Blashko, Chrusciel. После введения предшественника диоксифенилаланина уровень норадреналина в центральной нервной системе повышается. Диоксифенилаланин образуется в организме из тирозина (Blashko).

Синтезированные катехоламины скапливаются в адренергических гранулах (Koenig), так как норадреналин в наибольшем количестве находится в центральной нервной системе. Гранулы концентрируются в окончаниях адренергических невронов (в пресинаптической части (de Robertis); кроме того, катехоламины неравномерно распределены в теле клетки (рис. 4). В пресинаптической части катехоламины находятся в двух формах, а именно: а) лабильная форма, которая при получении нервного импульса быстро освобождает медиатор; б) стабильная форма, более инертная, находящаяся в постоянном равновесии с лабильной формой (Brodie, Costa). Благодаря наличию разрушающего фермента моноаминоксидазы (МАО) катехоламины не диффундируют в окружающую среду. Резерпины освобождают из стабильного депо норадреналин, который инактивируется моноаминоксидазой. Норадреналин, функционально более активный, освобождается из лабильного депо в пресинаптическое пространство под влиянием амфетамина, кокаина и др. Этот норадреналин инактивируется катехолортометилтрансферазой (КОМТ) или улавливается депо-механизмами. Имипрамин и подобные ему

соединения задерживают освобожденный норадреналин и, таким образом, удлиняют его действие на рецепторы (Klerman и др.).

Катехоламины, освобожденные от связывающих их белков, воздействуют на рецепторы постсинаптической части (адренореактивной системы), вызывая соответствующие явления возбуждения. В настоящее время подчеркивается, что норадреналин играет преимущественно роль медиатора, в то время как адреналину придают большее значение как гормону.

Структура адренореактивных систем (рецепторов) все еще недостаточно выяснена. Однако известно, что они являются частью эффекторной клетки и что в организме существует минимально два вида рецепторов (α и β), обуславливающих различие эффектов этих медиаторов. Согласно Ahlquist эффекторные органы обладают двумя видами рецепторов: α-возбуждающие и β-угнетающие. Возбуждение α-рецепторов повышает кровяное давление, а возбуждение β-рецепторов вызывает расслабление гладкой мускулатуры (например, бронхов), изменение метаболизма, активацию миокарда. Впрочем, все еще нет данных о наличии в центральной нервной системе такой дифференцировки рецепторов.

Разрушение катехоламинов происходит: а) путем дезаминирования с участием моноаминоксидазы; б) путем ортометилирования с участием катехолортометилтрансферазы.

Вначале считали, что единственный путь расщепления катехоламинов — дезаминирование, но исследованиями Axelrod установлена и большая роль ортометилирования в их метаболизме. В настоящее время накоплены данные, показывающие, что ортометилированию подвергаются активно участвующие в области рецепторов циркулирующие катехоламины, в то время как процесс дезаминирования играет большую роль в регулировании уровня катехоламинов в депо-механизмах. Имеет важное значение механизм инактивации активных катехоламинов в синаптическом пространстве, а также при повышении содержания катехоламинов в крови — связывание их с белками депо-механизмов. Таким образом уменьшается количество катехоламинов и одновременно заполняется депо.

Вещества, активирующие адренергические механизмы, — адреномиметики — либо непосредственно входят во взаимодействие с адреноreактивными системами (адреналин, норадреналин), либо каким-то образом усиливают эффект эндогенно образующихся медиаторов (облегчается освобождение медиаторов, сенсибилизация рецепторов). Угнетение разрушающего фермента (МАО) также усиливает эффект катехоламинов (эндогенных или экзогенных), но это адреномиметическое действие наступает после известного латентного периода.

Вещества, предотвращающие эффекты симпатинов, — адренолитики — либо связываются с адренергическими рецепторами (дериваты спорыньи), либо каким-то образом уменьшают их чувствительность к медиаторам. Существуют два типа адренолитиков — α- и β-адренолитики. α-Адренолитики угнетают сосудистый тонус и вызывают выраженную дилятацию сосудов. К ним относятся алкалоиды спорыньи, дегидроэрготомин, производные имидиазолина (толазолин, фентоламин) и производные дибензоазепинов (илидер). β-Адренолитики снимают хронотропное и инотропное действие адреналина. Это — дихлоризопротеренол, пронеталол, пропранолол и др.

Роль катехоламинов в деятельности центральной нервной системы. В центральной нервной системе катехоламины в наибольшем количестве находятся в гипоталамусе, таламусе, мезенцефалоне, мозговых ножках и гипокампе.

Адреномиметические вещества вызывают десинхронизацию фоновой биоэлектрической активности — электрофизиологическое выражение состояния возбуждения. Активирующее действие адреналина на биоэлектрическую активность коры обусловливается влиянием на адренер-

гические мезенцефальные системы. По этому же механизму действуют стимуляторы центральной нервной системы — фенамин, риталин и др.

Данные о действии адреналина и норадреналина на поведенческие реакции противоречивы. Различное воздействие на условнорефлекторную деятельность в большой степени зависит от неоднородных условий опыта, исходного функционального фона и от дозы. Нельзя исключить и сильное влияние, которое оказывают эти фармакологические средства на кровяное давление, косвенно влияющее на функции центральной нервной системы. Это имеет еще большее значение, если учесть данные Weil-Malherbe и Tomchick, что при внутривенном введении кошке, например, Н-адреналина, он накапливается в небольшом количестве лишь в богато васкуляризованном гипоталамусе, но почти не переходит в продолговатый и средний мозг. Фенамин, ритилин (пиридол) и другие адреномиметические вещества, воздействующие на адренергические механизмы ретикулярной формации, активируют электроэнцефалограмму, усиливают процессы возбуждения в центральной нервной системе и действуют антинаркотически.

При эмоциональном возбуждении активируются адренергические механизмы, проявляющиеся в ускорении сердечной деятельности, потливости, сухости во рту (Э. Гельгорн). Организм высших животных реагирует целостными реакциями, в которые вовлекаются различные рефлекторные звенья (П. К. Анохин). Биологически отрицательная реакция, возникающая в незнакомой обстановке и в условиях, угрожающих организму, обусловливает активирование адренергических механизмов на различном уровне. Повышенная рефлекторная готовность, усиленная сердечная деятельность, повышенное кровоснабжение мускулатуры и гипергликемия обеспечивают организму более благоприятные условия для самозащиты, нападения или спасения бегством. В такой момент осуществляется рефлекс «быть или не быть» и в связи с этим все другие инстинкты угнетаются, как, например, пищевой, половой и др. Тут следует провести и некоторые фармакотерапевтические параллели. Большинство применяемых в клинике ингибиторов аппетита в той или иной степени проявляет адреномиметический эффект. В то же время нейролептики фенотиазинового ряда, угнетающие адренергические механизмы ретикулярной формации, способствуют увеличению веса; это связано не только с понижением энергетического расхода, но и с повышением аппетита вследствие угнетения биологически отрицательной реакции.

Фармакодинамика нейролептиков фенотиазинового ряда в большой степени определяется их способностью блокировать адренергические механизмы в ретикулярной формации. Синхронизация биоэлектрической активности, которая возникает под влиянием этих препаратов, соответствует сниженной двигательной активности, седативному эффекту (угнетение биологически отрицательной реакции). Так как рвотный, терморегуляционный и сосудистый центры локализуются в ретикулярной формации, нейролептики проявляют антиэметическое, гипотензивное и снижающее температуру действие. Имея в виду адренолитический эффект хлорпромазина, который преимущественно α-адренергичен, т. е. воздействует на α-адренергические рецепторы, оказывающие при возбуждении сосудосуживающее действие, становится понятным, почему нецелесообразно применять адреналин при нейролептическом коллапсе. Адреналин возбуждает не только α-адренергические, но и β-адренергические рецепторы, вызывающие при возбуждении расширение кровеносных сосудов. На фоне блокированных хлорпромазином α-рецепторов адреналин оказывает возбуждающее действие на β-рецепторы, что может привести к еще более выраженной вазодилятации и углублению коллапса. Резерпин уменьшает активность адренергических механизмов: он освобождает биогенные амины (норадреналин, адреналин, допамин) из их депо, и они легко атакуются разрушающими их энзимами. В сущности успокаивающее действие нейролептиков не всегда сопровождается абсолютным снижением содержания катехоламинов в центральной нервной системе, но в основе этого действия лежит гипофункциональное состояние адренергических механизмов (Н. Б. Высоцкая, Т. М. Щугина). Интересны данные Г. В. Морозова и И. П. Анохиной о состоянии центральных адренергических структур при шизофрении. По мнению этих авторов, во время острого шизофренического процесса адренергические структуры в ретикулярной формации находятся в состоянии повышенного возбуждения. Этим можно объяснить благоприятный эффект нейролептиков, обладающих преимущественно адренолитическими свойствами.

Катехоламины, в особенности норадреналин, принимают участие в патогенетическом механизме депрессивных состояний, поэтому большинство депрессивных средств влияет на метаболизм катехоламинов. Hillarp и сотр. установили, что в лимбической системе латеральной части гипоталамуса находится наибольшее количество норадреналина; этот факт совпадает с утверждением Stein, что в этой области расположена «поощрительная мотивационная система». Фенамин, являющийся адреномиметиком, усиливает активность положительно мотивированных действий и в опытах Olds усиливает самовозбуждение. В связи с этим можно объяснить и благоприятный эффект на эмоциональную сферу ряда веществ, активирующих адренергические механизмы. Некоторые депрессивные состояния, вероятно, обусловлены функциональной недостаточностью катехоламинов в определенной области мозга, в особенности норадреналина. У таких больных обнаружено снижение количества метаболитов норадреналина, выделяемых мочой, а при улучшении состояния после лечения антидепрессантами оно увеличивается (Schildkraut).

Фенамин, кокаин, тирамин и другие препараты, косвенно оказывающие адреномиметическое действие, облегчают освобождение норадреналина из его лабильного депо и, таким образом, увеличивают количество активно действующего медиатора на рецепторы (адренореактивные системы). Эти фармакологические средства не влияют на стабильное депо биогенных аминов, через которые воздействует резерпин. Трициклические антидепрессанты (тимолептики) влияют преимущественно угнетающе на процесс улавливания активных биогенных аминов в пресинаптическом пространстве или из крови, замедляя таким способом их инактивацию (Glowinski). Применение трициклических антидепрессантов в условиях угнетения моноаминоксидазы еще больше усиливает эффект активно действующих аминов. Horowitz предполагает, что имипрамин и другие антидепрессанты являются специфическими ингибиторами миндалевидного комплекса, который оказывает подавляющее влияние на готовность животного к защитным реакциям.

Норадреналин, а вероятно, и другие биогенные амины участвуют в осуществлении аналогичного эффекта морфина и морфиноподобных анальгетиков. Если ввести морфин животному, которому предварительно ввели резерпин, морфин не проявит анальгетического эффекта. Однако если вместе с резерпином ввести и ингибитор моноаминоксидазы, предотвращающий разрушение освобожденных биогенных аминов, анальгетический эффект морфина проявится в полной силе.

Допамин (3-гидрокситирамин). Допамин — непосредственный предшественник норадреналина в хромаффинной ткани и норадренергических нервах, но одновременно он является медиатором нервных процессов в некоторых звеньях центральной нервной системы. Но если у низших животных, например у моллюсков, допамин является единственным катехоламином в мозговых ганглиях, у млекопитающих он находится в большом количестве в центральной нервной системе преимущественно в corpus striatum, globus pallidus, substantia nigra. В таких органах, как легкие, печень, слизистая оболочка кишечника, допамин —

единственный представитель катехоламинов, где он, вероятно, играет роль локального гормона. О самостоятельной роли допамина как медиатора говорят некоторые экспериментальные и клинические данные. В периферической части вегетативной нервной системы допамин оказывает более слабое симпатикомиметическое действие, чем норадреналин. В отличие от последнего у собаки, например, допамин повышает кровяной ток в верхних мезентериальных сосудах и в почках. Эти специфические эффекты допамина не снимаются α- или β-адренолитиками, что дает основание предполагать существование допаминергических рецепторов. Holtz допускает, что симпатины — сочетание норадреналина и допамина (но не адреналина), так как в мозге и в нервной ткани допамин в количественном отношении приближается к норадреналину. В substantia nigra имеются допаминсодержащие невроны, которые идут к стриатуму. Это подтверждается тем фактом, что при дегенерации допаминсодержащих клеток в substantia nigra допамин в striatum исчезает. Hornýkiewicz создал гипотезу, в соответствии с которой допаминергические невроны substantia nigra оказывают угнетающее действие на striatum, моделирующий спонтанную двигательную активность. Исчезновение допамина из substantia nigra или его функциональная недостаточность приводит к активации striatum и, следовательно, к гипо- или акинезу. Подтверждением этой гипотезы служат приведенные ниже факты.

1. У умерших, страдавших паркинсонизмом, установлено пониженное содержание допамина в экстрапирамидных ядрах (Ehringen, Hornýkiewicz).

2. Акинез у больных паркинсонизмом уменьшается или исчезает при назначении им предшественника l-допа (допамин не проходит через гемато-энцефалический барьер) (Sourkes et al.).

3. При каталепсии, вызываемой у животных резерпином, под влиянием l-допа наступает улучшение.

4. Больные с синдромом паркинсонизма выделяют меньшее количество продуктов разрушения допамина.

5-Окситриптамин (серотонин). За последние 15 лет большое внимание было уделено другому биогенному амину — 5-окситриптамину, играющему также важную роль медиатора в центральной нервной системе.

В организме 5-окситриптамин находится в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, а также в тромбоцитах, являющихся лишь переносчиками серотонина, образованного в слизистой оболочке кишечника.

5-Окситриптамин (серотонин) образуется из аминокислоты триптофана. В организме 5-окситриптамин находится в неактивной форме, связанный с депонирующими его белковыми комплексами. Освобожденный серотонин воздействует на серотониновые рецепторы органов и таким путем осуществляет свою биологическую функцию. Он разрушается ферментом, участвующим в метаболизме катехоламинов, — моноаминоксидазой, а на более позднем этапе — альдегиддегидрогеназой.

В нервных окончаниях 5-окситриптамин, как и катехоламины, находится в двух формах: а) депо лабильно связанного серотонина, который непосредственно участвует в проведении нервного импульса; б) депо стабильно связанного серотонина. Оба депо находятся в динамическом равновесии благодаря транспортному механизму (Brodie et al.).

Фармакодинамика серотонина. Серотонин стимулирует гладкую мускулатуру кишечника и участвует в поддержании ее двигательной активности. Отделенный от тромбоцитов при нарушении целости кожи и слизистой оболочки серотонин вызывает сужение малых кровеносных сосудов и таким путем помогает остановке кровотечения без прямого влияния на процесс свертываемости крови. На выделительную функцию почек серотонин оказывает угнетающее влияние. Это действие обусловлено не спазмом почечных артерий, ибо наблюдается усиленная реабсорбция ионов натрия. Освобожденный от мастоцитов серотонин вызывает увеличение проницаемости тканей с последующим разрастанием соединительной ткани. Подобное действие серотонина можно объяснить некоторыми патологическими явлениями в организме, когда в большом количестве образуется активный серотонин, как это наблюдается, например, при аллергических состояниях, карциноиде и др.

При аллергических реакциях наряду с гистамином образуется активный серотонин, который вызывает ряд патологических проявлений.

Роль серотонина в центральной нервной системе недостаточно выяснена. Причины: во-первых, серотонин не проникает через гемато-энцефалический барьер в ликвор, что создает трудности для экспериментирования; во-вторых, наличие общих признаков в метаболизме серотонина и норадреналина не позволяет уточнить характер эффектов обоих медиаторов. В мозге серотонин обнаружен преимущественно в гипоталамусе и в нижней части ствола в отличие от катехоламинов, которые находятся больше в медиальной части.

Когда началось изучение психотомиметика ЛСД-25, структура которого, подобно серотонину, имеет индоловое ядро, особое внимание было обращено на 5-окситриптамин и его роль в центральной нервной системе. Wolley и Shaw предполагают, что ЛСД-25 вызывает психотоподобные состояния, так как по химической структуре он напоминает серотонин, что позволяет ему связываться с рецепторами серотонина и таким путем выключать его из биологических реакций организма. Эта остроумная гипотеза, несмотря на ряд слабых сторон и пробелов, дает толчок к усиленным изысканиям в области триптофан-серотонинового обмена и выяснения особенностей метаболизма при некоторых хронических психозах. Пониманию фармакодинамики серотонина в известной мере помогло использование его предшественника 5-окситриптофана, который легко проникает через гемато-энцефалический барьер. Введение этого препарата в организм экспериментальных животных вызывает увеличение содержания серотонина в мозге, так как здесь под влиянием фермента декарбоксилазы 5-окситриптофан превращается в серотонин. Введение 5-окситриптофана в дозе 5—20 мг/кг вызывает транквилизирующий эффект у подопытных животных. Введение серотонина в мозговые желудочки повышает температуру тела, в то время как введение адреналина и норадреналина снижает ее. Это дает основание предполагать, что температурная регуляция осуществляется из центров гипоталамуса путем динамического уравновешивания серотониновой и норадреналиновой секреции (Feldberg). После создания гипотезы Wolley и Schaw о патогенетической роли 5-окситриптамина наметился интерес к проблемам его обмена у психически больных. Некоторыми исследованиями установлено увеличение уровня 5-окситриптамина в крови у психически больных (Jus и др.), но результаты более поздних исследований показали большие колебания в полученных данных и отсутствие достоверности. Резерпин, который освобождает в организме биогенные амины, способствует образованию в большом количестве активно действующего 5-окситриптамина. По мнению Brodie, новообразованный в мозге серотонин (окситриптамин), который не задерживается в депо-механизмах, воздействует на трофотропную систему (парасимпатические центральные звенья) и оказывает успокаивающий эффект (Brodie и сотр., 1961). Таким образом, сопутствующие признаки повышенной парасимпатической активности при лечении резерпином помогают объяснению таких явлений, как брадикардия, миоз, усиленная секреция желез и др. Разумеется, повышенный парасимпатический тонус может быть обусловлен относительной недостаточностью депо симпатикуса, исчерпанного резерпином.

Хлорпромазин и дериваты фенотиазина проявляют антагонистический эффект по отношению к серотонину и его предшественнику 5-окситриптофану. У кроликов, которым ввели 5-окситриптамин, на фоне угнетения моноаминоксидазы возникают возбуждение и судороги. Однако если предварительно им ввести хлорпромазин, судороги не появляются.

Ряд психотомиметических веществ, таких, как диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), псилоцибин и буфотенин, подобно серотонину являются производными индола. Малые дозы этих препаратов вызывают у обезьян нарушение локомоции, пассивность, ослабление условнорефлекторной деятельности (Evarts), а у людей — галлюцинации, замедленность мышления, напряженность, дереализационные и деперсонализационные нарушения (Isbell).

В заключение мы изложим в обобщенной форме, на какие именно из наиболее важных звеньев медиаторов и физиологических систем действуют основные группы психофармакологических веществ.

Нейролептики оказывают адренолитическое влияние, т. е. ослабляют активность структур, на которые воздействует норадреналин, а, вероятно, также допамин и серотонин. Этот адренолитический эффект группы фенотиазинов и подобных им соединений обусловлен снижением чувствительности адренергических рецепторов (вероятно, вследствие уплотнения мембраны клетки или посредством другого механизма). Резерпин освобождает связанные в депо-форме биогенные амины, облегчает таким путем быстрое разрушение их. Депо-механизмы, функции которых оказались временно нарушенными, не в состоянии задерживать образующиеся медиаторы типа катехоламинов, и они быстро разрушаются энзимами, что в сущности приводит к недостаточности адренергических механизмов. Это вызывает ослабление оборонительных реакций, угнетение эмоциональной сферы, уменьшение двигательной активности. Подавление активности адренергических механизмов происходит под влиянием некоторых адренолитиков (алкалоиды спорыньи), а также при лечении лиц, страдающих алкоголизмом, дисульфирамом (антабус, стопетил); эти вещества угнетают фермент допамина β-гидроксилазу, и, таким образом, прекращается синтез норадреналина из допамина (Musacchio et al.).

Антидепрессанты типа ингибиторов моноаминоксидазы обеспечивают скопление в депо биогенных аминов. При относительной или абсолютной недостаточности адренергических механизмов после известного периода ослабления процесса разрушения биогенных аминов они скапливаются, и, таким образом, обеспечивается полноценное функционирование адренергических невронов.

При угнетении моноаминоксидазы увеличение биогенных аминов наступает медленно, вследствие чего применение однократных доз антидепрессантов типа ингибиторов моноаминоксидазы не дает терапевтического эффекта (Pletscher).

Трициклические антидепрессанты (иминодибензил и др.) оказывают угнетающее влияние преимущественно на механизмы, которые улавливают медиаторы и тем самым облегчают освобождение катехоламинов из лабильного депо (Axelrod et al.). Таким способом они обеспечивают более эффективное воздействие на адренергические рецепторы. Большинство трициклических антидепрессантов обладает холинолитическим эффектом, который, однако, вряд ли имеет значение для их психотропных свойств.

Стимуляторы центральной нервной системы типа амфетаминов, освобождая из функционального депо норадреналин, превращают его в активную форму и сенсибилизируют его рецепторы.

Группа транквилизаторов по своей химической структуре и фармакодинамике достаточно разнородна. Производные глицерина и гликола оказывают преимущественно угнетающее влияние на мотоневроны и приводят к релаксации; при этом вегетативная симптоматика бедна. Более богатой фармакодинамикой обладают соединения из группы производных карбинола, которым свойственны выраженные холинолитические и антигистаминные эффекты. Производные бензодиацепинов типа хлордиацепоксида (либриум) действуют преимущественно на лимбическую систему.

Психодизлептики по химической структуре напоминают серотонин (ЛСД), а некоторые и катехоламины (мескалин). Антагонистический эффект этих препаратов в отношении медиаторов, основанный на аналогичности их структуры, придает убедительность гипотезе о том, что они нарушают естественный процесс медиации в центральной нервной системе (Cerletti).

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕДИКАМЕНТЫ

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Определение. В группу нейролептиков (большие транквилизаторы, психолептики) входят вещества с самым различным химическим составом. Их единство основывается на фармакодинамических свойствах (центральное и периферическое угнетающее действие на эрготропные реакции) и прежде всего на их наиболее существенном свойстве — вызывать своеобразное состояние снижения центрально-нервной и психической активности без потери критичности. Такое состояние Delay (1957) назвал нейролепсией. Отсюда произошел термин «нейролептики», которым с полным основанием было заменено старое название «нейроплегики»; последнее создавало неправильное представление о свойствах этих веществ, как правило, не вызывающих истинного паралича центрально-нервных функций.

Химическая характеристика

Самые распространенные представители группы нейролептиков обладают трициклической структурой основного кольца (то же самое относится к тимолептикам). Простейшая модель этой группы психофармакологических средств была представлена выше (см. стр. 22).

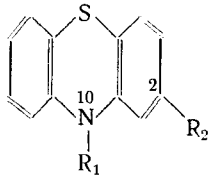
В настоящее время с химической точки зрения нейролептики разделяются на следующие группы.

1. *Производные фенотиазинов.* Эта группа самая многочисленная и с практической точки зрения имеет наибольшее значение.

Родственный метиленовой сини фенотиазин синтезирован немецким химиком Bernsthen еще в 1883 г. С 1938 г. этот препарат применялся в ветеринарной практике как противоглистное средство. В 1945 г. Halpern открыл антигистаминные свойства некоторых производных фенотиазина. В последующие годы были обнаружены седативные, гипнотические и антиэметические свойства большинства соединений этого рода, а в

1950 г. Winter установил их способность потенцировать снотворное действие барбитуратов (цит. по Kleinsorge, Rösner).

Фенотиазиновое ядро состоит из трех колец. Получение его производных происходит посредством изменений в боковой цепи в десятом положении (R_1). Предполагается, что введение диметиламинопропановой группы [$CH_2—CH_2—CH_2—N—(CH_3)_2$] способствует получению ха-

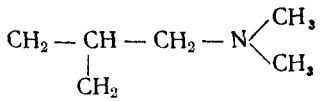


рактерного для фенотиазинов психотропного эффекта. Вторым способом получения существенных изменений свойств препарата является замещение атомов и молекулярных групп во втором положении (R_2). Так, например, нейролептический эффект усиливается введением атома хлора во втором положении, а последующее замещение его атомами фтора (флуфеназин) делает нейролептический эффект особенно интенсивным.

Самое распространенное и полезное для практики деление используемых в психиатрии производных фенотиазина основывается на изменениях в боковой цепи в десятом положении (R_1).

а. Фенотиазины с неразветвленной пропиловой боковой цепью. К ним относятся такие нейролептики, как промазин, хлорпромазин, трифлупромазин и др. Обычно эти препараты обладают тормозящими свойствами средней «слабой» мощности (по Haase) и в этом отношении занимают промежуточное положение между мягкими нейролептиками с широким спектром действия, которые содержат пиперидиновое кольцо (тиоридазин, мепазин), и мощными, содержащими пиперазиновое кольцо (тиопроперазин, бутирилперазин и др.).

б. Фенотиазины с разветвленной пропиловой боковой цепью. Основной представитель этой группы — левомепромазин.

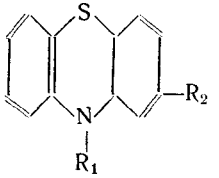


в. Фенотиазины с пиперидиновым кольцом в боковой цепи. Данная структура приводит к ослаблению побочных явлений, но при этом уменьшается тормозящий эффект, а «антипсихотическое» действие выражено очень слабо (мепазин, тиоридазин, пропериациадин).

г. Фенотиазины с пиперазиновым кольцом в боковой цепи. Введение пиперазинового кольца, не увеличивая тормозящий эффект фенотиазинов, усиливает их антипсихотическую активность; побочные явления становятся более резкими, преобладают экситомоторные кризы. К этой группе относятся препараты с неразветвленной цепью (бутирилперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, хлорперазин), с разветвленной боковой цепью (диксиразин), с оксиметиловой группой в конце боковой цепи (хлорперфеназин, флуфеназин, ацетофеназин), с ацетооксиэтиловой группой (тиопропазат), как и другие препараты, находящиеся в стадии испытаний.

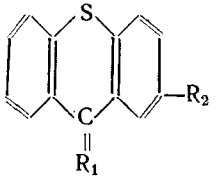
Представляют интерес и другие, уже изученные препараты. У одних конечный атом азота боковой цепи замещен пропановым кольцом, у других — боковая цепь является карбамиловой и содержит пиперазиновое кольцо (препарат 5501 N. D.).

2. *Азафенотиазины.* Это более новая группа, имеющая в настоящий момент мало представителей (протипендил).

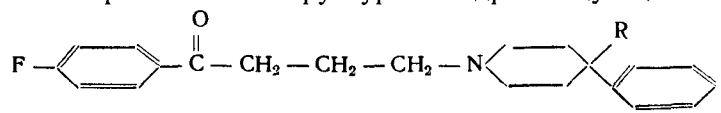


У азафенотиазинов одно из бензоловых колец фенотиазинового ядра заменено пиридиновым. Во втором положении имеется лишь водородный атом. Препарат этой группы протипендил, подобно хлорпромазину, имеет диметиламинопропановую боковую цепь в положении R_1. Препарат пертипендил, обладающий только антиэметическими и антивертигинозными свойствами, имеет боковую цепь, подобную фенотиазинам.

3. *Тиоксантены.* Препараты этой группы синтезированы и внедрены в практику Petersen в 1958 г., а в 1959 г. широко испытаны в скандинавских странах. Тиоксантеновое ядро имеет строение, сходное с фенотиазиновым. Тиоксантены отличаются от фенотиазина лишь двумя моментами: атом азота в десятом положении заменен углеродом, а связь между ним и боковой цепью R_1 — двойная. Есть предположение, что именно эта связь имеет отношение к центральной активности препарата, нейролептическое действие которого характеризуется, с одной стороны, выраженным затормаживающим эффектом, а с другой — тимолептическими свойствами. Особенность основного представителя этой группы — хлорпротиксена (труксал) заключается в том, что он по клинико-терапевтическим показаниям приближается к левомепромазину (нозинан). Нейролептическая мощность тиоксантенов усиливается присоединением хлор-, метокси-, ацетил- и трифлуорметиловой группы во втором положении R_2. Цис- и трансизомерные формы (в отношении расположения боковой цепи) также обнаруживают различия в своей биологической активности.



4. *Бутирофеноны.* Это самые основные представители группы нетрициклических нейролептиков. Структура их ядра следующая:



Бутирофеноны синтезированы и внедрены в фармакотерапию Janssen в 1958 г. и вскоре нашли большое распространение. Труд исследователей был направлен на усиление лечебного эффекта и уменьшение побочных явлений. По своему химическому строению бутирофеноны резко отличаются от остальных нейролептиков. Основной представитель бутирофенонов — галоперидол, нейролептические свойства которого были открыты в процессе изысканий сильных анальгетиков типа петидиона — производного пироламидона (палфиум). К этой группе принадлежат и наиболее мощные нейролептики — триперидол и др., полученные посредством прибавления атомов фтора. Почти все препараты обладают выраженными антипсихотическими свойствами, но экстрапирамидные побочные явления гиперкинетической и дистонической природы также достаточно выражены.

Осложнения же вегетативного характера менее выражены по сравнению с осложнениями, вызываемыми более «слабыми» нейролептиками описанных выше групп.

5. *Алкалоиды раувольфии.* Химически резерпин — йохимбиноподобный алкалоид с индоловым ядром, точнее он представляет 3,4,5-триметоксибензойный эфир метилрезерпата. Считается, что нейролептическое действие алкалоида связано с наличием водородного атома в его индоловом ядре. Отсутствие этого атома лишает алкалоид его психотропной активности, для которой, видимо, необходимо присутствие атома в четвертом положении, как и бензойные триметкоссы — в восемнадцатом. Если последние заменить, как это происходит, например, при сиросингопине, то сохраняются лишь гипотензивные свойства, а остальные центральные воздействия исчезают. Дезерпидин (алкалоид Rauwolfia Kanescens) и ресцинамин по своим химическим и фармакодинамическим свойствам очень близки.

6. *Бензохинолизины.* По строению родственны резерпину и являются производными 1, 2, 3, 4, 6, 7-гексагидробензохинолизинов. Они снижают содержание катехоламинов в мозговой ткани. Единственный препарат этой группы, не нашедший применения, — тетрабеназин.

Фармакологическая характеристика

Ниже представлены фармакологические свойства фенотиазиновых препаратов и их производных. Тиоксантеины и бутирофеноны имеют незначительные различия, поэтому о них будет сказано при описании отдельных препаратов. Более существенны фармакологические различия алкалоидов раувольфии. Их характеризуют следующие особенности.

1. Уменьшение общей двигательной активности лабораторных животных, ослабление ориентировочного рефлекса до минимума. Это говорит о том, что ответные реакции на различные раздражители крайне бедны. Животные не реагируют на пищу. Макаки-резус, агрессивные обезьяны, становятся кроткими («эффект обуздания») (Brücke, Hornýkiewicz). «Успокоение» подопытных животных сопровождается и ослаблением вегетативных реакций на внешние раздражители. На электроэнцефалограмме появляются медленные волны высокой амплитуды — картина засыпания.

2. Угнетение условных рефлексов. Чаще наблюдается условная реакция избегания на разражение слабым электрическим током. Заслуживают внимания две особенности: первое — условный рефлекс угнетается значительно легче безусловного, второе — барбитураты, применяемые в тех же условиях и в соответствующей дозе, не обладают такого рода избирательным действием.

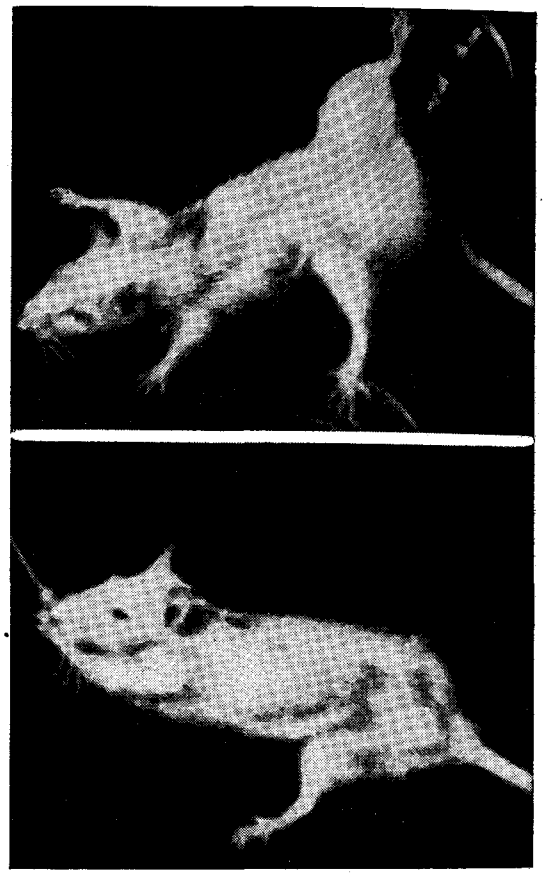


Рис. 5. Экспериментальная каталепсия, вызванная введением подкожно хлорпромазина 5 мг на 1 кг веса. Определяется при помощи тестов.

а — тест «коробочка» — бодрствующее животное (глаза открыты) в течение продолжительного времени сохраняет пассивно приданную ему гротескную позу; б — тест «волочение» — животное можно волочить, таща шнурок, в который оно вцепилось передними лапками.

3. Угнетение эмоциональной диареи, сопутствующей реакции избегания.

4. Каталептическое действие. Оно выражается в том, что животное очень пассивно реагирует на раздражители, не проявляет никаких побуждений, у него меняется мышечный тонус. Животное может остаться в искусственно приданном ему положении тела и конечностей, напоминая картину восковой гибкости (flexibilitas cerea). Нейролептическая каталепсия не отличается от каталепсии, вызванной бульбокапнином. В ее происхождении участвуют массивные холинолитические влияния. Об этом свидетельствует снятие каталептических проявлений атропином, центральными холинолептиками или другими антипаркинсоническими медикаментами (рис. 5, а, б; 6).

5. Гипотермическое действие. Проявляется более четко при низкой окружающей температуре и осуществляется преимущественно путем действия на регуляторные центры гипоталамуса. Далеко не меньшее значение здесь имеет расширение периферических сосудов. Хлорпромазин обладает антипиретическим действием при фебрильных состояниях, вызываемых искусственным путем.

6. Антиэмитическое действие. Оно осуществляется не угнетением рвотного центра, а посредством воздействия на соответствующие хеморецепторы. В этом отношении исключение составляет лишь тиоридазин.

7. Угнетение центров, регулирующих кровообращение.

8. Повышение аппетита (подтверждено клиническими наблюдениями), приводящее к увеличению веса тела.

9. Воздействие на биоэлектрическую активность мозга.

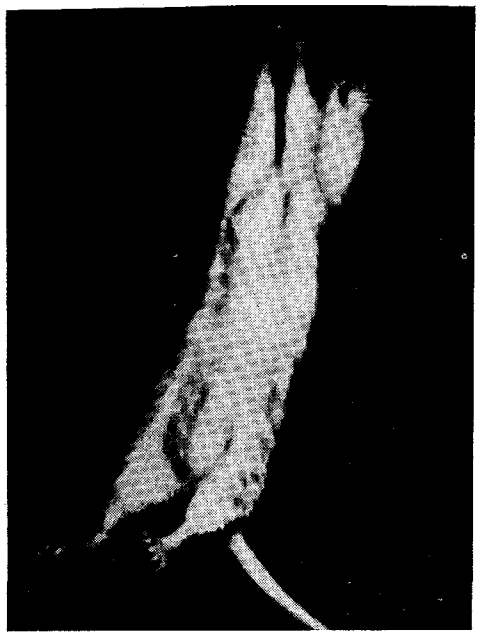


Рис. 6. Экспериментальная каталепсия — тест «подвешивание»». Показатель данного теста можно считать положительным, если животное удерживается больше пяти секунд в висячем положении (Темков и Михайлов).

Нейролептики обладают и важными периферическими эффектами. Для них характерно:

1. Адренолитическое действие, которое особенно резко проявляется в понижении кровяного давления: повышение его, вызванное норадреналином, снижается хлорпромазином.

2. Холинолитическое, антигистаминное и антисеротониновое действие.

3. Расслабление мускулатуры, обусловленное как блокированием передачи импульсов от нерва к мышце, так и прямым воздействием на мышцу.

4. Спазмолитическое действие.

В фармакологическом отношении очень существенным является и взаимодействие нейролептиков с центрально действующими препаратами, которое проявляется следующим образом:

1. Потенцирование снотворного действия барбитуратов, выражающееся в продлении наркотического состояния, а также действия алкоголя, эфира, анестетиков и анальгетиков.

2. Потенцирование морфинной анальгезии.

3. Антагонистическое действие в отношении возбуждения, вызываемого амфетамином и метилфенидатом; устанавливается по поведению подопытных животных и по данным электроэнцефалограммы.

Воздействие на реактивность вегетативной нервной системы можно схематически разделить на три фазы:

а) инициальная фаза кратковременного общего угнетения;

б) вторичная лабильная фаза, сопровождающаяся появлением противорегуляторных отклонений — пара- и ортосимпатиколитическое действие;

в) собственно лечебная фаза, характеризующаяся длительным преобладанием трофотропного (парасимпатического) эффекта в связи с преимущественной адренолитической активностью нейролептиков: миоз, гипотония, брадикардия, гипотермия, ослабление реакции пробуждения на электроэнцефалограмме, уменьшение мозгового кровоснабжения и ограничение употребления кислорода мозговой тканью (Selbach, 1964), фосфорилизация и др.

Резерпин имеет некоторые существенные отличия, о которых необходимо упомянуть:

1) в результате его действия значительно медленнее наступает нейролепсия;

2) появляется брадикардия и более резко снижается кровяное давление;

3) он не потенцирует действия анальгетиков и морфина и даже ослабляет обезболивающее действие последнего;

4) в терапевтических дозах не изменяет электроэнцефалограмму человека;

5) освобождает серотонин, норадреналин, допамин и другие моноамины в теле и в нервной системе человека;

6) усиливает судорожное действие кофеина и корамина.

Клиническая характеристика

Нейролептики объединены в одну группу не столько на основе химической структуры и свойств препаратов, сколько по сходству их фармакологических качеств и клинического эффекта. Самый существенный объединяющий их признак — появление в процессе их лечебного действия своеобразного более или менее сильно выраженного симптомокомплекса, называемого нейролепсией (Delay). Этот синдром является совокупностью сложных, находящихся в различных соотношениях, психических, неврологических, вегетативных и соматических проявлений.

Вопрос о ведущем патогенетическом и патофизиологическом механизме нейролепсии все еще является дискуссионным.

Hoff и Hofmann рассматривают симптоматологию нейролепсии как выражение изменений в деятельности ствола мозга. Эти авторы считают, что «точка приложения» этих медикаментов — текторетикулярная система. Нейролептическая сонливость сопровождается ослаблением мышечного тонуса, понижением постуральных рефлексов, что обусловливает сонную позу. Нейрофизиологический субстрат этого феномена — взаимодействия текторетикулярной системы с промежуточными невронами в спинномозговых сегментах (tractus reticulos pinalis). Ослабление внимания и снижение эмоционального тонуса обусловлены отсутствием поступления впечатлений из внешнего мира вследствие прерывания импульсов из центрэнцефальной системы и таламуса к коре и восходящей части ретикулярной формации. Изменения в вегетативной нервной системе, касающиеся главным образом трофотропной активности, обусловливаются вовлечением связей текторетикулярной системы с гипоталамически-диэнцефальными регуляторными центрами.

Согласно Haase (1965) в основе нейролепсии лежит снижение «психически-энергетического уровня» без помрачения сознания и нарушения мышления. У здоровых людей это проявляется уменьшением двигательной активности, необходимостью большого волевого усилия при совершении действия, обеднением переживаний и творческой продуктивности, уменьшением количества ассоциаций. Здесь следует привести положение Hackstein, что для нейролепсии характерны следующие проявления: общее успокоение, сопровождающееся сонливостью, эйфория, акатизия, турбулентность, неврологическая симптоматика побочных явлений, нарушение вегетативного равновесия и токсическое раздражение паренхиматозных органов. В конечном счете нейролепсия идентична преходящему психоорганическому синдрому в определении Bleuler.

Неврологические признаки нейролепсии характеризуются почти исключительно экстрапирамидной симптоматикой.

Наиболее часты гипокинетически-гипертензионные проявления, выражающиеся в медленно нарастающем ослаблении спонтанной подвижности. В начальном периоде гипертензии наблюдается лишь легкая гипомимия и микрографический характер почерка, а в более тяжелых случаях — паркинсонический синдром. Некоторые авторы предпочитают говорить о паркинсоноиде (Steck), а другие обращают больше внимания на ослабление побуждений — акинетически-абулический синдром (Flügel, Bente).

Гиперкинетически-дискинетические реакции в самых легких случаях проявляются лишь болями, напоминающими боли при сведении мышц тела и конечностей.

Нередко возникает турбулентность, представляющая собой импульсивные ритмические движения.

В легких случаях это ощущается лишь как внутреннее беспокойство, а в более тяжелых случаях движения бурные, непрерывные: больной становится агрессивным, бросается на пол, ушибается. Иногда такое состояние трудно отграничить от психического возбуждения.

С турбулентностью сходно явление акатизии, определяемой как невозможность больного оставаться длительное время в одной и той

же позе. Тасикинезия (в сущности гиперакатизия) — непреодолимый внутренний импульс к непрерывному движению.

Следует выделить приступы дискинезии — тонические судороги различных групп синергично работающих мышц.

Пароксизмальные гиперкинезы, появляющиеся в первые дни после начала лечения, характерны главным образом для мощных нейролептиков. Большие дозы средних или даже слабых нейролептиков при быстром наращивании доз также могут вызывать пароксизмальные гиперкинезы. Это говорит о том, что данный признак неспецифичен для определенных медикаментов, а зависит от мощности нейролептика и от темпа повышения доз.

Возникновение различных проявлений нейролепсии происходит не хаотично, а в известной последовательности, что показано в табл. 3 (по Arnold, Hoff, 1961).

Представленные в табл. 3 синдромы и симптомы могут вызываться всеми нейролептиками независимо от их химической структуры.

Таблица 3

I. Начальная фаза торможения	II. Фаза турбулентности	III. Псевдопаркинсонический синдром	IV. Паралитическая, или вторая, фаза торможения	V. Конечная судорожная фаза
Уменьшение ясности сознания, сужение сознания	Легкое сужение сознания	Уменьшение ясности сознания		
		Сужение сознания (нарушение ориентировки)	Резкое сужение сознания, иногда помрачнение и нарушение ориентировки	
Замедление и обеднение процесса мышления			Возможно нарушение мышления	
Абулия или безразличие. Равнодушие	Внутреннее беспокойство Депрессия	Абулия Депрессия	Ступор Безразличие	Возбуждение Депрессия
Снижение устойчивости внимания		Резкое снижение устойчивости и активности внимания		
Снижение активности внимания	Повышение активности внимания	Нарушения ощущений и восприятий		
Затруднение ощущений и восприятий				
Замедление и обеднение движений		Преходящие: иллюзии, галлюцинации, нарушения схемы тела		
		Экстрапирамидные и координационные нарушения		Торзионные и тетанические судороги
		Вегетативные нарушения	Иногда периферические параличи	

Степень глубины, которой достигает нейролептическое действие препарата, определяется его мощностью, величиной дозы и темпом ее наращивания. Многие авторы считают, что для получения истинной антипсихотической активности необходимо наступление третьей фазы нейролептического действия. Следует избегать четвертой и пятой фаз нейролептического действия, так как это опасно и, вероятно, терапевтически бесполезно. Интересно, что нейролептики, которым свойствен быстрый и сильный затормаживающий эффект, действуют антагонистически в отношении проявлений, характерных для двух последних фаз, как и различные стимуляторы (например, кофеин). Эти особенности используются при лечении эксито-моторных приступов («кризов»).

Вегетативные признаки нейролепсии труднее поддаются систематизации. Это обусловлено свойством психотропных средств действовать на высшую нервную деятельность в двух направлениях. Реакции вегетативной нервной системы, ее равновесие зависят от того, в каком состоянии она находилась в момент начала действия нейролептика

(дифференц-эффект по Selbach). Помимо этого, кажущаяся хаотичность вегетативных проявлений связана с двухфазностью реакций вегетативной нервной системы. В начале лечения обнаруживаются выраженные вегетативные отклонения, например коллапс, после чего наступает спонтанная адаптация, возвращение к первоначальному уровню или, что бывает чаще, к трофотропному.

Нейролептики оказывают преимущественно холинергическое действие (т. е. антиадренергическое). Это означает, что проявления данных препаратов носят парасимпатический характер: гиперсаливация, сальное лицо, слезотечение, потливость, брадикардия, гипотония, адинамия, миоз, а на электроэнцефалограмме — дизритмия с понижением судорожного порога. Когда холинергическая активность достигает большой степени, может наступить так называемая вагусная смерть. Моментом, способствующим такому неблагоприятному исходу, является исчерпанность адренергической противорегуляции. В этом таится опасность применения нейролептиков при барбитуровом отравлении, подобная опасности проведения электрошока после лечения резерпином. В этом случае суммируется вегетативная реактивность, обусловленная максимальной холинергической первой фазой электрошока и резерпина.

В некоторых случаях нейролептики могут оказывать и адренергическое действие, т. е. антихолинергическое: сухость во рту, нарушение аккомодации, бледность, тахикардия, гипотония. Такие побочные явления больше присущи слабым нейролептикам с широким спектром действия. Наоборот, более мощные нейролептики чаще действуют холинергически.

По данным Delay (1961), основные свойства нейролептиков заключаются в их способности:

1) вызывать особое состояние психомоторного безразличия;
2) купировать тяжелые состояния возбуждения;
3) воздействовать на острые и хронические психозы;
4) вызывать диэнцефальные и экстрапирамидные вторичные синдромы;
5) оказывать первичное воздействие на подкорковые образования.

Исследование свойств нейролептиков позволило сформулировать несколько основных понятий, полезных для клинической практики.

В первую очередь необходимым для практики является ознакомление с препаратами, обладающими затормаживающим действием — самым характерным свойством определенной группы нейролептиков. Эти препараты ослабляют или полностью устраняют болезненно повышенную возбудимость инстинктов, побуждений, эмоций и приводят больного в состояние глубокого безразличия ко всем внешним раздражителям, а также к аффективному компоненту психотической продукции. Нейролептики, которые оказывают быстрый седативный эффект и купируют возбуждение, согласно данным Gross и Kaltenbäck, должны отвечать следующим условиям:

1) вызывать выраженное нейролептическое действие;
2) быть сравнительно хорошо переносимыми;
3) быть пригодными для применения в виде инъекций;
4) обладать большой терапевтической широтой (см. рис. 1).

Как правило, нейролептики, оказывающие преимущественно тормозящее действие, принадлежат к группе препаратов с широким спектром действия («слабым») и средним по нейролептической силе (см. ниже). Согласно данным Gross и Kaltenbäck, хлорпротиксен (трускал) является самым действенным препаратом для получения нейролептического эффекта. Его преимущества перед хлорпромазином — более сильное действие, лучшая местная переносимость и более редкие аллергические реакции среди обслуживающего персонала. Очень полезен в этом отно-

шении левомепромазин (нозинан). Gross и Kaltenbäck считают, что для получения необходимого нейролептического эффекта лучшая комбинация — внутривенное введение клопентиксола (сординол) и внутримышечно — диазепама, который усиливает нейролептическое действие первого и предотвращает появление турбулентности.

В начале лечения, чтобы достигнуть желаемого нейролептического эффекта, можно применять любые нейролептики в виде инъекций. Однако некоторые из них являются слабыми (например, промазин и пропендил), а другие вызывают тяжелые экстрапирамидные явления. Мощные нейролептики — тиопроперазин, бутирилперазин (рандолектил), перфеназин, галоперидол — можно использовать лишь в течение короткого времени, а также при необходимости купировать возможные экстрапирамидные осложнения.

Основное лечение нейролептиками проводится только в клинической обстановке при соблюдении постельного режима. Обычно терапевтический эффект считается достигнутым, когда больной начинает принимать лекарство перорально. Этот период продолжается от 2—3 дней до нескольких недель.

Не менее важно ознакомление с понятием «нейролептическая мощность». Как уже было сказано, одно из ведущих показателей действия этой группы медикаментов — свойство вызывать нейролепсию. Практика показала, что у различных нейролептиков это свойство выражено в различной степени. Нейролепсия наблюдалась и изучалась прежде всего при лечении хлорпромазином — препаратом, который вначале нашел широкое применение; поэтому Haase рекомендовал условно принять силу нейролептического действия этого медикамента за единицу измерения. В соответствии с этим следовало определять и мощность остальных нейролептиков. Критерием мощности является доза, при которой данный нейролептик достигает так называемого нейролептического порога. Все нейролептики, которым для достижения нейролептического порога требуется более высокая доза, чем доза хлорпромазина, считаются слабыми. Однако были высказаны соображения, что более приемлемым является обозначение их как препаратов с широким спектром действия.

Те нейролептики, которые по сравнению с хлорпромазином вызывают нейролепсию при более низких дозах, соответственно относятся к среднесильным и очень сильным (мощным). Эти соотношения наглядно представлены в табл. 3 (по Haase).

Нейролептический порог — понятие, обозначающее дозу, при которой тот или иной нейролептик вызывает начальные самые тонкие экстрапирамидные симптомы, легко устанавливаемые по изменению почерка. Нейролептический порог медикамента зависит от многих факторов. У женщин порог этот ниже, у них легче, чем у мужчин, развивается нейролепсия. Предполагают, что эта особенность обусловлена у женщин функцией половых гормонов. Нейролептический порог снижается во время менструаций, инфекционных заболеваний, при применении антипаркинсонических препаратов, а также у больных с органическим заболеванием мозга. Порог этот меняется при кумуляции нейролептика и может зависеть от индивидуальных различий. Например, больной, у которого наблюдается высокий нейролептический порог, нуждается в 15-кратной дозе данного медикамента по сравнению с другим больным (табл. 4).

Знание нейролептической мощности препаратов имеет особенно большое значение (см. табл. 4).

1. Прежде всего это освобождает от необходимости запоминать дозы большого числа медикаментов. Нейролептики с мощностью,

Таблица 4

Родовое название	Нейролептическая мощность по сравнению с хлорпромазином	Средняя дневная доза, мг
Медикаменты, обладающие более слабой нейролептической мощностью, чем хлорпромазин		
Промазин	От $^1/_3$ до $^1/_2$	От 1000
Тиоридазин	» $^1/_2$ » $^2/_3$	» 250 до 600
Протипендил, Хлорпротиксен, Левомепромазин	» $^2/_3$ » $^4/_5$	» 200 » 500
Медикаменты, обладающие средней нейролептической мощностью		
Хлорпромазин, Хлорперфентиксен	1	От 150 до 500
Трифлуопромазин	2—3 раза	» 75 » 200
Тетрабеназин, Прохлорперазин	4 раза	» 40 » 80
Медикаменты, обладающие повышенной нейролептической мощностью		
Перфеназин	10	От 25 до 50
Бутирилперазин	От 10 до 20	» 10 » 30
Трифлуоперазин	10	10
Медикаменты, обладающие очень высокой нейролептической мощностью (мощные нейролептики)		
Галоперидол	От 20 до 400	От 3 до 15
Флуфеназин	» 20 » 400	» 3 » 15
Тиопроперазин	» 20 » 400	» 3 » 15
Триперидол	300	1 мг

меньшей, чем хлорпромазин, в начале лечения назначают в более высоких дозах, чем хлорпромазин, а при применении более мощных нейролептиков дозы уменьшают соответственно в 5—10 раз и больше.

2. Мощность медикамента определяет некоторые характерные моменты лечебного курса. Так, слабые нейролептики вызывают вялость, сонливость, успокоение, т. е. отчетливо выраженное нейролептическое действие. Эти препараты применяют для лечения сном; они оказывают умеренное антидепрессивное действие. Наоборот, есть нейролептики, которые дают выраженный тормозящий эффект только при внутривенном введении. В ином случае им присуще прямое «антипсихотическое» действие; они вызывают активацию побуждений, «расторможенность». Это позволяет осуществлять длительную терапию малыми дозами при отсутствии у больного вялости и сонливости.

3. Мощность медикамента определяет также ряд качественных особенностей осложнений. Так, выраженное симпатиколитическое действие слабых нейролептиков приводит к тяжелым коллапсам в первые же дни их употребления и продолжается до наступления спонтанной адаптации организма. Неприятные побочные явления носят преимущественно вегетативный характер. Нейролептики средней мощности вызывают типичный паркинсонизм, депрессию, часто поражают паренхиматозные органы. Нередки аллергические явления. Для мощных нейролептиков характерны: резко выраженные экстрапирамидные осложнения с чертами дискинезии при относительной редкости аллергических

нарушений поражения паренхиматозных органов и вегетативные отклонения.

4. Нейролептическая мощность, определяемая так называемой терапевтической широтой препарата, наглядно представлена на рис. 7 (по Gross, Kaltenbäck).

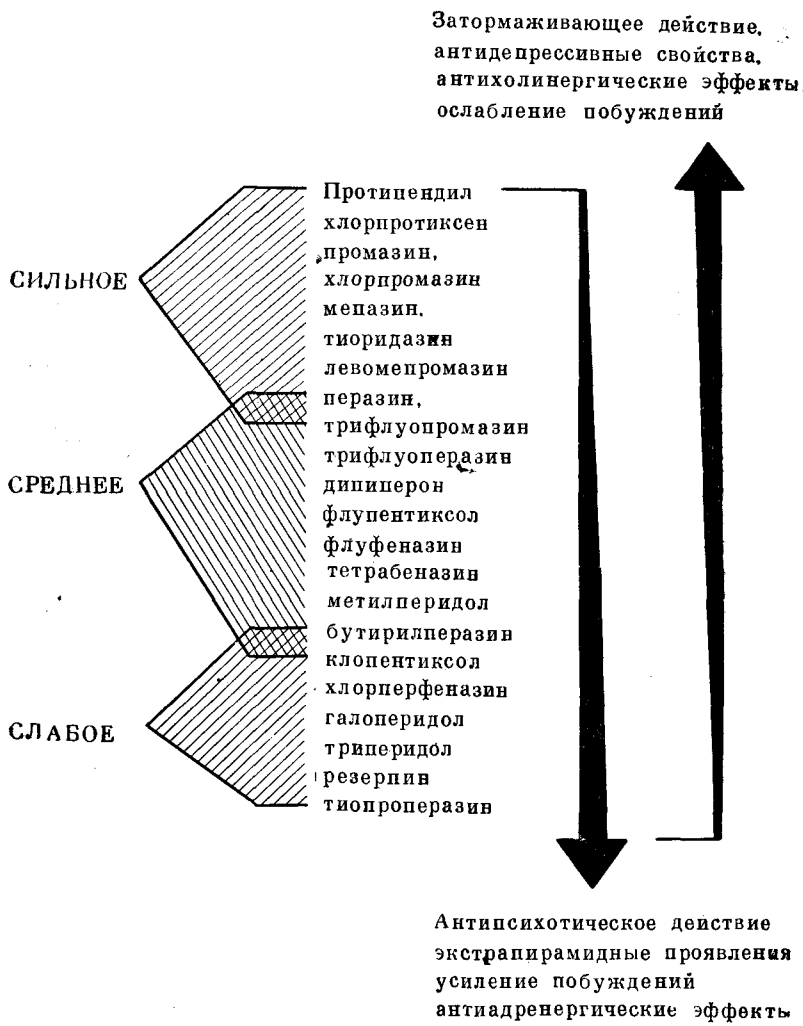


Рис. 7. Объяснение в тексте.

Следует иметь в виду, что эти правила, установленные эмпирическим путем, имеют ряд исключений.

Понятие «терапевтическая широта» достаточно раскрыто в трудах венской школы (Arnold, Hoff, Gross). Вместо обозначений «слабые», «средние» и «мощные» нейролептики эти авторы предпочитают говорить (с определенным основанием) о трех видах нейролептиков (табл. 5):

1) нейролептики с широким спектром действия, применяемые в острых случаях;

Таблица 5

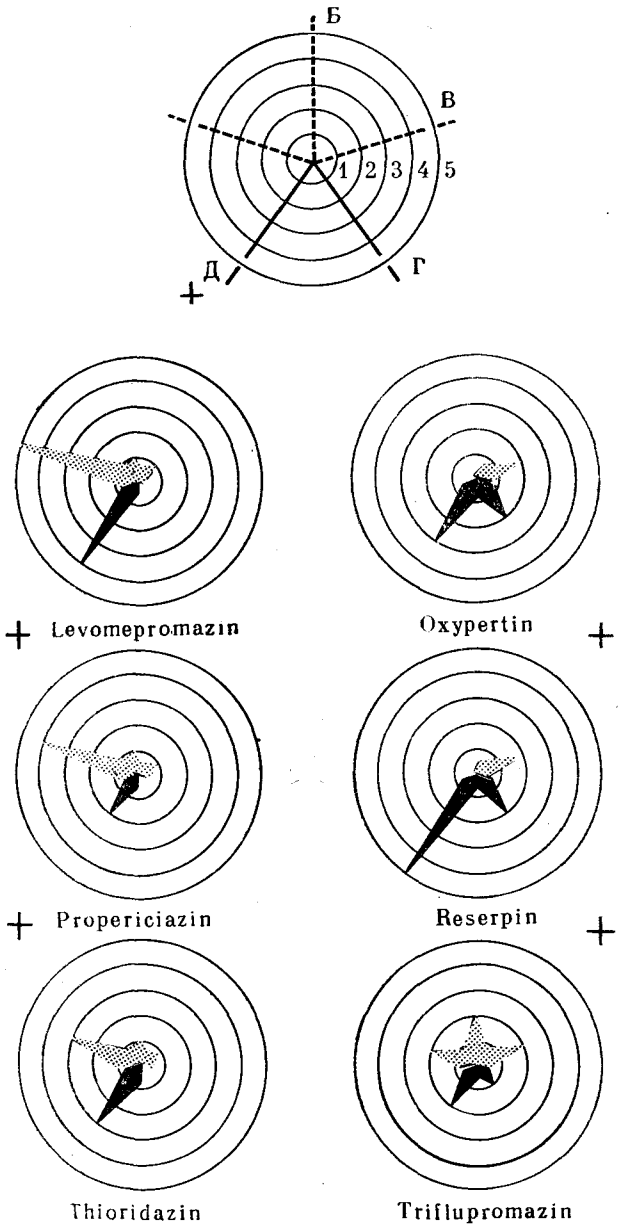
Вид нейролептика	Цель применения	Способ применения	Нейролептик
I. Нейролептики с широким спектром действия для применения в «острых» случаях	Быстрое успокоение Лечение сном	Парентерально, максимальные дозы до границы переносимости Допустимы побочные явления	Хлорпромазин Хлорпротиксен Левомепромазин Клопентиксол Промазин Протипендил
II. Нейролептики для продолжительного употребления и поддерживающего лечения	Затормаживание процессуальных симптомов. Облегчение проведения психотерапии и мероприятий по реабилитации	Перорально, преимущественно вечером, самые низкие действенные дозы Побочные явления нежелательны	Тиоридазин Левомепромазин Хлорпромазин Промазин Флуфеназин Трифлуоперазин
III. Нейролептики для проведения специальных курсов лечения (антипсихотические)	Вмешательство во взаимодействие между психотическим процессом и личностными реакциями	Желательно парентерально, удобно в каплях, строгая схема лечебного курса Возможны побочные явления	Тиопроперазин Перфеназин Галоперидол Рандолектил Триперидол Хлорперфеназин

2) нейролептики, пригодные для длительной или поддерживающей терапии;

3) нейролептики для проведения специальных лечебных курсов (антипсихотические).

Первая группа этих препаратов обладает быстрым и сильным тормозящим эффектом (особенно при инъекциях), купирует психомоторное возбуждение независимо от его нозологической принадлежности. Вторая группа неоднородна. Некоторым ее представителям свойствен известный тормозящий эффект (левомепромазин), другие — мощные — нейролептики оказывают ограниченное тормозящее действие, сопровождающееся слабо выраженными побочными вегетативными явлениями. Эти медикаменты имеют преимущественно стабилизирующее действие, что облегчает проведение психо- и трудотерапии, а также всех мероприятий ресоциализации. Третья группа, типичным представителем которой является тиопроперазин (мажептил), носит название «нейролептики со специфическим действием». Препараты этого вида применяются недлительным курсом и только в клинической обстановке. Механизмы действия их не ясны. Явления «стимуляции» сходны с возбуждением как выражением побочных явлений. Основные показания к их применению: вялотекущая форма шизофрении, подострые продуктивные шизофренические процессы и обострения, посткомоционные расстройства сознания, маниакальные фазы.

Полярность свойств нейролептиков (слабые — мощные) отмечена многими авторами. Так, советский психиатр Г. Я. Авруцкий (1966) подчеркивает, что у производных фенотиазина с боковой алифатической цепью преобладают механизмы торможения, в то время как пиперазиновые, производные и бутирофеноны обнаруживают стимулирующее

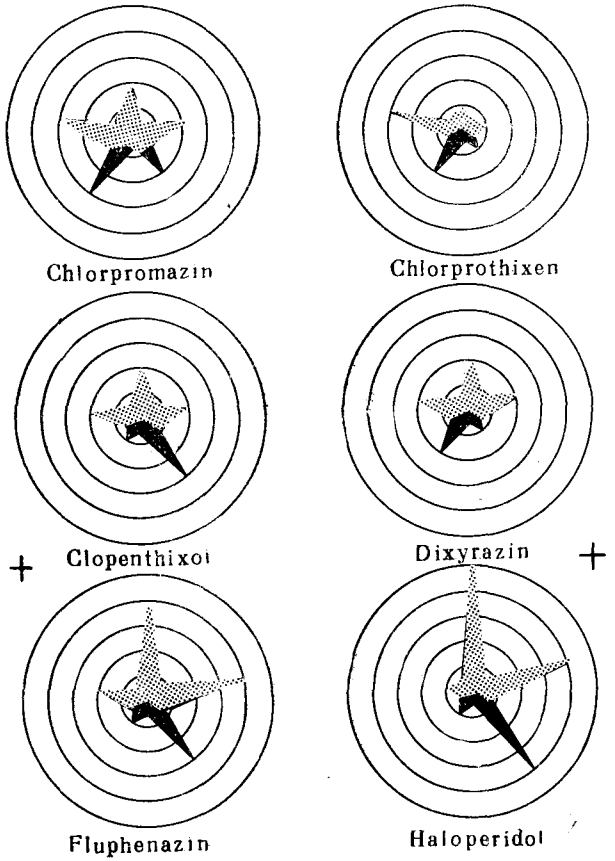


действие и поэтому эффективны при психозах, протекающих с патологической инертностью нервных процессов. Он считает, что термин «нейролепсия» применим только к алифатическим производным фенотиазинового ряда и резерпину Французский автор Lambert делит нейролептики на купирующие (действуют лучше при острых маниакальных синдромах и при шизофрении) и успокаивающие. Первые соответствуют мощным, или антипсихотическим, а вторые — препаратам с широким спектром действия, которые он называет также анксиолитическими; чем подчеркивается их эффективность при наличии компонента страха во время острых психотических приступов.

Общие показания применения нейролептиков: психозы эндогенной природы (за исключением психозов с чисто депрессивной картиной),

Рис. 8. Сравнительные данные о действии некоторых наиболее распространенных в практике нейролептиков (схема, модифицированная по J. Bobok и сотр.).

0 — действие отсутствует; 1 — очень слабое действие; 2 — слабое действие; 3 — среднее действие; 4 — сильное действие; 5 — очень сильное действие; А — седативное действие (транквилизирующее, гипнотическое); Б — антиманиакальное действие; В — атипсихотическое действие (против бреда, галлюцинаций, аутизма); Г — побочные явления — экстрапирамидные; Д — побочные явления — адренолитические.



органические психозы, делирии, расстройства сознания при эпилепсии, острые травматические психозы, преходящие психотические синдромы при органических заболеваниях мозга. При абстиненции применяют нейролептики с широким спектром действия, а при реактивных заболеваниях — значительно реже и преимущественно в так называемых транквилизирующих дозировках. На рис. 8 схематично представлено действие наиболее распространенных в практике нейролептиков.

* * *

Классификация медикаментов из группы нейролептиков должна основываться на определенных принципах. Наиболее целесообразным с точки зрения практики является разделение их на три группы:

1) нейролептики с широким спектром действия, или слабые;
2) средне- или умеренносильные;
3) мощные.

Такое деление на основные группы может служить хорошим ориентиром для подбора наиболее пригодного препарата для каждого конкретного больного. В этих целях можно использовать также табл. 4.

При описании каждого медикамента, как правило, сохраняется следующий порядок:

1) родовое название;
2) краткие сведения о химическом составе;
3) фармакодинамические особенности;
4) клинические показания;
5) дозировка и способ применения;
6) срок наступления эффекта;
7) явления кумуляции;
8) побочные явления;
9) противопоказания.

Разумеется, относительно более новых медикаментов невозможно дать исчерпывающий ответ на все вопросы. В то же время излишне повторять, насколько спорными и недостаточно уточненными являются положения, основанные на клиническом опыте.

Нейролептики с широким спектром действия

Тиоридазин. Thioridazin[1]. Препарат фенотиазина с пиперидиновой боковой цепью и тиометиловым радикалом во втором положении. Предполагается, что пиперидиновый радикал в десятом положении угнетает антиэметические и экстрапирамидные свойства препарата. Антихолинергические, адренолитические и гипертермические эффекты слабые. Доза тиоридазина, необходимая для появления каталепсии в опытах на мышах, в 10 раз выше по сравнению с дозой хлорпромазина. Эмоциональные реакции у подопытных животных более заторможены, чем двигательные.

По показаниям к применению тиоридазин очень близок к хлорпромазину. Однако его тормозящее действие выражено слабо, он не может служить основным нейролептиком и не применяется при тяжелых состояних возбуждения, включая маниакальные. Для получения антипсихотического эффекта начальная доза препарата должна быть вдвое выше дозы хлорпромазина (Delay, 1966). При хронической шизофрении с изменениями личности действие тиоридазина главным образом успокаивающее и практически часто незаметное. Сравнительно слабый эффект препарата расширяет спектр его терапевтического действия в направлении тимолепсии, что позволяет применять его при более легких эндогенных и эндореактивных депрессиях, а также при смешанных картинах. В сочетании с антисудорожными средствами тиоридазин полезен и при характереологических отклонениях у больных с травмами и больных эпилепсией (Kamm). Препарат назначают при эретической олигофрении и возбудимым психопатам. В гериатрии тиоридазин используется для повышения у больных общительности и интереса к жизни. При неврозах под влиянием препарата уменьшаются страхи, напряжение, навязчивость; он показан также при различных психоматозах, абстиненции и при болях. Тиоридазин хорошо переносится, что позволяет широко применять его в педиатрической практике. Препарат этот пригоден для поддерживающей и амбулаторной терапии, а также как медикамент, заменяющий или дополняющий более мощные нейролептики.

Дневная доза в амбулаторных условиях от 100 до 400 мг, в клинической обстановке — до 500 мг. Применения более высоких доз (до 4000 мг), на что указывают некоторые авторы, следует избегать. Препарат назначают только перорально, так как он раздражает мышечную ткань. Действие тиоридазина проявляется спустя несколько дней; наблюдаются явления кумуляции. Экстрапирамидные симптомы, преимущественно в виде мелкого тремора, возникают редко, обычно при дозах, превышающих 600 мг в день. Применения препарата в течение длительного времени и в высоких дозах следует избегать из-за возможного появления ретинопатии, напоминающей пигментный ретинит (Finn). Помимо этого, больные жалуются на разбитость, снижение эякуляции. Очень редко встречаются делириозные состояния и галакторея. Противопоказания к применению тиоридазина такие же, как для остальных нейролептиков.

[1] В СССР известен также как меллерил, сонапакс. *Прим. ред.*

Перазин. Perazine. Дериват фенотиазинов с неразветвленной метил-пиперазиновой боковой цепью. Его принадлежность к группе слабых нейролептиков является известным исключением, так как пиперазиновое кольцо, как правило, элемент более мощных медикаментов этой группы. Препарат обладает ярким антихолинергическим эффектом, но по сравнению с хлорпромазином имеет очень слабое снотворное действие. По показаниям сходен с хлорпромазином. Перазин считается затормаживающим нейролептиком, но применяется и для поддерживающей терапии продуктивных шизофренических психозов, так как облегчает приспособление больных к жизни. Перазин устраняет психотическую тревогу, страх и галлюцинации. Препарат показан также при маниакальноподобных состояниях и при ажитированной депрессии. Дозы: перорально — 250—600 мг ежедневно, внутримышечно — 150—500 мг. Перазин вызывает быстрый и длительный затормаживающий эффект, не сопровождающийся выраженной сонливостью. Побочные явления: коллапсы (вначале), сухость слизистых оболочек, расстройства аккомодации, запор, нарушение менструального цикла, импотенция, фригидность, повышение веса тела, фотосенсибилизация. Гиперкинетически-дистонические симптомы возникают редко. При длительном применении перазина наблюдаются фармакогенные депрессии. При комбинировании препарата с антипаркинсоническими антихолинергетиками (атропин, тригексифенидил) можно спровоцировать делирий. Cornu считает, что перазин имеет «оптимальную эффективность при минимальных побочных явлениях[1].

Промазин. Promazine[2]. Производный фенотиазинов с неразветвленной пропиловой боковой цепью. Предполагается, что отсутствие атома хлора (второго радикала) уменьшает токсические явления, но ослабляет и нейролептические свойства. Промазин обладает выраженным антигистаминным эффектом при незначительном местном раздражении; оказывает слабое аллергическое действие. В отношении остальных фармакодинамических особенностей промазин сходен с хлорпромазином. Показания те же, что и у хлорпромазина, но лечебные результаты ниже, слабее затормаживающий эффект. Как основной нейролептик используется главным образом для уменьшения двигательной возбудимости при алкогольном делирии, при наркоманиях, а особенно для поддерживающей терапии в амбулаторных условиях. Промазин находит применение в анестезиологии, педиатрии и гериатрии, а также как противорвотное средство. Дозы: перорально — от 200 до 1000 и 1500 мг в день, внутримышечно — до 300 мг, внутривенно — до 200 мг. Седативное действие промазина наступает быстро и продолжается 5—6 часов.

Промазин мало токсичен. Побочные явления: наиболее частое — гипотония, фотосенсибилизация и дерматиты, редко — агранулоцитоз, очень редко — паркинсонизм; эпилептиформные судороги возникают лишь при применении максимальных доз. Противопоказания к применению промазина те же, что и для всех нейролептиков.

Тримепразин. Trimeprazine[3]. Препарат фенотиазинов с разветвленной метиловой боковой цепью. Обладает сильным антигистаминным, мышечнорелаксирующим действием. Тримепразин применяется главным образом при депрессивных состояниях, страхах, галлюцинозах, бессоннице, зуде, психосоматозах, неврозах, нейродермитах, экземе, бронхиальной астме.

Дозы препарата: при амбулаторном лечении больных — 30 мг, в клинических условиях — от 100 до 300 мг в день. Побочные явления тримепразина преимущественно вегетативного характера: сонливость, усталость, слабость, головокружение, тахикардия, гипотония, ангина пекторис, гиперацидитет, дизурия, эпилептиформные судороги при органических заболеваниях мозга, дерматозы, агранулоцитоз. В отдельных случаях наблюдалось эйфорическое возбуждение. Побочные явления в виде экстрапирамидных явлений не описаны. Противопоказания к применению тримеразина — те же, что и для остальных нейролептиков.

Левомепромазин. Lévomépromazine[4]. Фенотиазин с разветвленной боковой пропиловой цепью и метокси-группой (второй радикал). Используется лишь его левовращающийся изомер. Симпатиколитическое, парасимпатиколитическое и антиэметическое действие препарата выражено умеренно, тогда как антигистаминное и анальгезирующее влияние у левопромазина более сильное, чем у хлорпромазина. Препарат обладает выраженным центральным тормозящим эффектом, благодаря чему он успешно используется для купирования наиболее тяжелых состояний психотического возбуждения. Этот

[1] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*
[2] В СССР выпускается под названием «пропазин». *Прим. ред.*
[3] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*
[4] В СССР применяется под названием «тизерцин». *Прим. ред.*

эффект в сочетании с сильным снотворным действием делает левомепромазин наряду с хлорпротиксеном и хлорпромазином наиболее часто применяемым основным нейролептиком с широким спектром действия.

Основные показания к применению левомепромазина: состояния возбуждения при шизофрении, депрессиях и маниакальных состояниях или смешанные состояния, хроническая депрессия, психотические состояния, сопровождающиеся страхами, растройства сознания со спутанностью. В рамках хронического шизофренического процесса левомепромазин дает хорошие результаты при психических автоматизмах с бредом физического воздействия, вербальных галлюцинозах [1]. Косвенно опосредованным способом препарат этот оказывает благоприятное влияние на хронические депрессии и даже на гебефрению. При инволюционных и старческих психозах левомепромазин назначают, постепенно увеличивая дозы у слабоумных больных и психопатов, а также при белой горячке и упорной бессоннице. Путем прямого воздействия на спинальные и супраспинальные α- и γ-невроны препарат дает хорошие результаты при спастических состояниях, атетоидных и дистонических гиперкинезах. Левомепромазин получил широкое применение при заболеваниях, сопровождающихся болями: рак, опоясывающий лишай, невралгия тройничного нерва, спинная сухотка, ампутационные невромы, а также при всяких видах невралгий, вегетативных и таламических болях, при болезненных мышечных спазмах. Левомепромазин используется также при хронической экземе, уртикариях и нейродермитах. Дозы: перорально — по 25—50—200 мг в день (в отдельных случаях, по Cornu, — до 800 мг в день), внутримышечно почти в тех же дозах (возможны инфильтраты!). Удобной формой являются таблетки минозина [2] по 2 мг и суппозитории по 10 и по 50 мг. В первые дни лечения необходим строгий постельный режим. При внутривенном введении действие препарата наступает тотчас, при внутримышечном — спустя полчаса, а per os — значительно позже [3]. Некоторые из побочных явлений, вызываемых левомепромазином, в особенности у больных без психотических явлений, весьма неприятны: сильно выраженная слабость, коллаптоидные состояния, особенно у вегетативно-лабильных больных и с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Паркинсонизм наблюдается редко. Желтуха встречается в 1—3% случаев, агранулоцитоз — в 0,6%. Изредка наблюдаются ожирение, галакторея, преходящая импотенция, фотодерматиты. Из побочных явлений при длительном употреблении левомепромазина описаны: эйфория, понижение сухожильных рефлексов, лихеноидный дерматит. Противопоказания те же, что и для всех нейролептиков. Применение препарата при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях требует повышенного внимания, а перед проведением электрошоковой терапии и анестезии его не следует давать в больших дозах. Хорошие результаты получены при сочетании левомепромазина с одним из следующих препаратов: инсулин, имипрамин, мепробамат, гидроксизин, барбитураты [4]. Анальгезирующее действие 10 мг левомепромазина соответствует такому же количеству морфина.

Протипендил. Prothipendyl [5]. Производное азафенотиазина с метиламинопропиловой боковой цепью. В начале лечения тормозящий эффект протипендила выражен сильнее, при длительном же употреблении он ослабевает. Препарат обладает антигистаминными, ваго- и симпатиколитическими свойствами: протипендил усиливает действие барбитуратов в большей степени, чем хлорпромазин.

Показания к применению протипендила: психотическое возбуждение в старческом возрасте, беспокойное поведение у детей, хроническая шизофрения с галлюцинаторно-параноидной симпатоматикой. Антипсихотическое действие этого препарата выражено слабее, чем у хлорпромазина. Антиаллергические свойства протипендила находят применение при бронхиальной астме и зуде. В анестезиологии препарат используется для потенцирования действия анальгетиков, в акушерстве — против тошноты и рвоты у беременных. Клиническая доза — от 250 до 500 мг в день, амбулаторная — от 80 до 200 мг. Препарат вводится внутривенно, внутримышечно и перорально. При внутривенном введении действие протипендила наступает очень быстро. Побочные явления преимущественно вегетативного характера: гипотония, усталость, тахикардия, чувство давления в эпигастриуме. Явления паркинсонизма отсутствуют, но при применении высоких доз препарата наблюдаются судороги. Противопоказания те же, что и при остальных нейролептиках, но протипендил отличается от них тем, что не вызывает заболеваний печени и аллергических осложнений.

Хлорпротиксен. Chlorprothixene. Производное тиоксантена с диметиламинопропиловой боковой цепью и атомом хлора во втором радикале. Обладает сильным адренолитическим действием и более выраженными по сравнению с хлорпромазином антихолинергическими свойствами. Препарату свойственны антисеротониновая активность, антигистаминный и антиэметический эффект. Седативное действие хлорпротиксена особенно отчетливо обнаружено при психотических состояниях, протекающих со страхами и тревогой. Каталептические свойства препарата выражены слабее, чем у хлорпромазина.

Показания: хлорпротиксен — один из лучших основных нейролептиков с широким спектром действия, отличается хорошей переносимостью. Симптомы-мишени: состояния возбуждения, страхи и бессонница. Тормозящий эффект хлорпротиксена выражен сильнее, чем у хлорпромазина. Помимо успокаивающего, препарат обладает и антидепрессивным действием. Хлорпротиксен особенно рекомендуется применять при шизофренических приступах с яркой аффективной симптоматикой (рекуррентная, циркулярная формы шизофрении), при смешанных психозах, острых галлюцинозах, алкогольных психозах. Хлорпротиксен нередко вызывает прилив веселья, бодрости. При использовании более высоких доз нейролептическое действие этого препарата сочетается с тимолептическим. Показаниями к применению хлорпротиксена служат также различные состояния страха, упорная бессонница, возбуждения у хронических больных, разные формы депрессий, сенильные психозы, белая горячка. Кроме того, хлорпротиксен назначают при раковых болях, рвоте, зуде, аллергических реакциях, гипергидрозе. Пероральная доза — от 50 до 300 мг в день. Внутримышечное введение препарата переносится больными сравнительно хорошо, но следует соблюдать постельный режим. При тяжелом возбуждении лечение начинают с инъекций по 100 мг. Согласно Peterson, в действии хлорпротиксена наблюдаются три стадии: возбуждение, затем состояние легкости и эйфории и, наконец, успокоение.

Побочные явления при применении хлорпротиксена преимущественно вегетативного характера и выражены слабее, нежели у хлорпромазина. Экстрапирамидные нарушения наблюдаются редко, но при применении высоких доз препарата могут появиться судороги. Встречаются отдельные случаи делирия. Противопоказания к применению хлорпротиксена те же, что и при остальных нейролептиках. Описаны попытки к самоубийству в результате приема до 5000 мг хлорпротиксена, но очень серьезных симптомов у больных не было обнаружено (Cornu).

Нейролептики с умеренно сильным действием

Хлорпромазин. Chlorpromazine. Основной представитель производных фенотиазина, обладает атомом хлора и неразветвленной диметиламинопропиловой боковой цепью. Хлорпромазин синтезирован в 1950 г. Внедрение препарата в психиатрическую практику в 1952 г. (Delay) заложило основы современной психофармакологии. Хлорпромазин был утвержден в качестве стандарта для сравнения с остальными нейролептиками, не столько из-за его исторического значения, сколько в связи с его исключительно быстрым распространением и тем, что на основе данных его действия было сформулировано понятие нейролепсии.

Основные фармакодинамические свойства хлорпромазина: адренолитическое, спазмолитическое, антиэметическое. Кроме того, препарат обладает антисеротониновой активностью и гиперемическим действием. Холинолитический эффект его выражен слабо. Благодаря адренолитическим свойствам хлорпромазин потенцирует действие гипнотических, наркотических, анальгезирующих и антипиретических средств. Он является антагонистом гистамина, устраняет гуморальные проявления реакций стресса. Предполагается, что большинство эффектов хлорпромазина осуществляется посредством ретикулярной формации, на которую он оказывает тормозящее действие, проявляющееся в синхронизации биоэлектрической активности и угнетении реакции пробуждения на электроэнцефалограмме. Наоборот, в коре больших полушарий процесс торможения усиливается. Хотя непосредственного влияния на образование временных связей не установлено, все же наблюдается ослабление условнорефлекторной деятельности. Хлорпромазин угнетает активность всех эндокринных желез и снижает основной обмен, увеличивает количество фибриногена, создающего предпосылки для тромбозов, вызывает

---

[1] Это мнение авторов разделяется не всеми исследователями. *Прим. ред.*

[2] Тизерцинетта. *Прим. ред.*

[3] Способность левомепромазина при внутривенном введении вызывать критически наступающий сон дала основание А. Г. Гофману и Л. Г. Эфендиевой обосновать методику купирования алкогольного делирия. *Прим. ред.*

[4] Согласно клиническому опыту комбинирование левомепромазина (как и всех других психофармакологических средств) с другими медикаментами должно основываться на особенностях клинической картины состояния, в частности, в тех случаях, когда требуется использовать основное свойство препарата — выраженное седативное действие без усиления депрессии. Поэтому наиболее часты комбинации левомепромазина с антидепрессантами и мощными нейролептиками. Комбинация с барбитуратами нежелательна из-за опасности их потенцирования. *Прим. ред.*

[5] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*

атонию желчного пузыря и кишечника, что предрасполагает к возникновению запоров и холестатического гепатита.

Показания: хлорпромазин — основной нейролептик, обладающий быстрым тормозящим эффектом при психотическом возбуждении, что обусловливает его положительное действие преимущественно на продуктивную шизофренную симптоматику. Наоборот, при ступоре, аутизме и у больных шизофренией применение хлорпромазина дает слабые, даже посредственные результаты. Препарат полезен при маниакальных состояниях, особенно в сочетании с мощными нейролептиками — производными бутирофенона (комбинированная нейролепсия). Хлорпромазин показан также при меланхолии, протекающей со страхами, ажитированностью, параноидными состояниями, а также при сходных синдромах различных симптоматических психозов [1]. Препарат используется при абстиненциях, тяжелых неврозах страха и навязчивости, вегетативных дистониях, диэнцефалезах; применяется при зуде, болях, спастической гипертензии, при предоперационной подготовке и для потенцирования действия наркоза (Ив. Темков и сотр., 1961).

Дозировка: лечение хлорпромазином начинают с 50—100 мг 2—3 раза (до 4 раз) в день, постепенно наращивая дозу в зависимости от переносимости до нескольких сот, а в исключительных случаях до 1000 мг в день. При необходимости быстро купировать возбуждение хлорпромазин вводят внутримышечно (реже внутривенно). С первых дней лечения следует соблюдать постельный режим, а в течение первых недель добавляют периферические средства типа кардиазола и симпатона. Изредка хлорпромазин применяют в свечах или внутривенно — капельным способом. При внутривенном введении действие препарата начинается тотчас, при внутримышечном — примерно спустя полчаса, а per os — значительно позже. По имеющимся наблюдениям, действие хлорпромазина при длительном применении ослабляется. Обычно поддерживающая доза составляет от 50 до 200 мг в день. В некоторых странах, преимущественно в США, существует тенденция увеличивать дозы свыше 1000 мг.

Побочные явления хлорпромазина носят главным образом вегетативный характер: сухость во рту, сонливость, коллапсы, тахикардия, ангинозные жалобы, импотенция. Нередки эндокринные расстройства: ожирение, аменорея, гинекомастия, галактория, а также аллергические явления — фотосенсибилизация, дерматозы (особенно у женщин). Кроме того, наблюдаются гипотермия, агранулоцитоз, гемолитические анемии, геморрагические диатезы, артральгии и желтуха (последняя встречается у 1—2% больных). О первых признаках заболевания печени можно судить по повышению оксалоцетной трансаминазы. Классическое сопутствующее явление при лечении хлорпромазином — паркинсонизм, значительно реже — экстрапирамидные кризы. Депрессии наблюдаются часто, делирии — редко. Синхронизация биоэлектрической активности мозга облегчает возникновение эпилептиформных явлений (при наличии предшествующих органических поражений головного мозга). По *противопоказаниям хлорпромазин* аналогичен другим нейролептикам. Следует избегать назначения больших доз препарата перед проведением электрошоковой терапии. Лиц, принимающих свыше 75 мг в день, не рекомендуется допускать к вождению транспорта.

Прометазин. Promethazine [1] Фенотиазин с неразветвленной боковой цепью. По фармакодинамическим особенностям сходен с хлорпромазином, но прометазин обладает сильным антигистаминным действием. Нейролептический эффект препарата выражен слабо. Прометазин применяется в качестве антиаллергического, антиэметического, антипуригинозного и анестетического медикамента. Употребляется также как седативное и снотворное средство, чаще в комбинации с другими нейролептиками. Прометазин используется против паркинсонизма, при экземах у детей, а в сочетании с хлорпромазином и долантином образует смесь против болей. Доза препарата составляет от 50 до 250 мг в день. Противопоказания те же, что и для всех нейролептиков. Прометазин замедляет время реакции и вызывает чувство усталости, поэтому его нельзя назначать водителям автотранспорта.

Флуопромазин. Fluopromazine (трифлуопромазин). Препарат фенотиазинов с диметиламиновой боковой цепью. Атом хлора во втором положении замещен трифлуорметиловым радикалом, усиливающим нейролептический эффект. Фармакодинамически флуопромазин адрено- и холинолитик, обладает антиэметическими и антигистаминными свойствами. По сравнению с хлорпромазином флуопромазин реже вызывает заболевания паренхиматозных органов, но экстрапирамидные нарушения наблюдаются чаще. Показания те же, что и при назначении хлорпромазина, — главным образом состояния психотического возбуждения, особенно маниакальные, а также расстройства сознания (при атеросклерозе мозга и др.), алкогольная абстиненция, тошнота и рвота. Пероральная доза препарата составляет 50—250 мг в день, внутримышечная — от 70 до 150 мг (тормозящий эффект) и внутривенная — от 2 до 10 мг в день. Побочные явления те же, что и при других нейролептиках со слабым и умеренно сильным действием, но депрессия встречается редко, а желтуха — в исключительных случаях. Противопоказания те же.

Прохлорперазин. Prochlorperazine (хлормепразин). Производное фенотиазина с пиперазиновой боковой цепью. Препарат обладает очень сильным антиэметическим действием и сравнительно более слабым адренолитическим. Тормозящий эффект прохлорперазина выражен умеренно. Показания к применению почти те же, что и при хлорпромазине. Прохлорперазин рекомендуется применять при психотическом возбуждении, шизофреническом процессе, протекающем без ремиссий, а также при рвоте, головокружении, мигрени, морской болезни. Дневная доза препарата от 20 до 200 мг, поддерживающая — до 40 мг, а антиэметическая — 10—30 мг. Действие прохлорперазина наступает быстро. Побочные явления достаточно выражены, что ограничивает его употребление. Описаны следующие побочные явления: паркинсонизм, частые дискинезии, эпилептиформные припадки, расстройства аккомодации, турбулентность, состояния спутанности, дисфории, сухость слизистых, болезненные инфильтраты, агранулоцитоз, желтуха, фотосенсибилизация, галактория. Противопоказания те же, что и для остальных нейролептиков. *Прохлорперазин* не применяется перед проведением электрошоковой терапии и анестезии (высокие дозы) [1].

Ацетилпромазин. Acetylpromazine [2]. Препарат фенотиазина с диметиламинопропиловой боковой цепочкой и ацетиловой группой (второй радикал). Обладает сильными адренолитическими свойствами, затормаживающий эффект выражен более слабо, чем у хлорпромазина. Показания к применению препарата сходны с показаниями для хлорпромазина [3]. Ацетилпромазин используется преимущественно для поддерживающего лечения. Дневная доза препарата — 30—150 мг. Местная переносимость сравнительно хорошая. Побочные явления существенно не отличаются от побочного эффекта, производимого нейролептиками, обладающими умеренной силой действия, но в литературе имеются указания на наличие коматозных состояний.

Мепазин. Mepazine (пеказин). Дериват фенотиазина с пиперидиновой боковой цепью. Синтезирован в 1955 г. Мепазин является первым дериватом фенотиазина, в котором отсутствует атом хлора. Возлагалась надежда на то, что отсутствие этого атома освободит препарат от нежелательных сопутствующих явлений. За счет ослабления последних значительно уменьшилась его нейролептическая мощность, что ограничило применение препарата. Мепазин обладает слабым тормозящим эффектом, а также холинолитическими и в известной степени антипаркинсоническими свойствами. Показания к применению те же, что и для хлорпромазина, но применяется он преимущественно в сочетании с последним, особенно при появлении у больного аллергических реакций. Дневная доза — от 200 до 600 мг.

Побочные явления носят холинергический характер: сухость слизистых оболочек, расстройства аккомодации, коллаптоидные состояния, задержка мочи, запор, илеус. Применение высоких доз препарата может вызвать и делирий. Остальные побочные явления и противопоказания те же, что и при хлорпромазине.

Клопентиксол. Clopenthixol (хлорперфентиксен). Производное тиоксантена с пиперазиновой боковой цепью. По фармакодинамическим свойствам очень близок к хлорпромазину, но обладает сильным гипотермическим и седативным эффектом. Оказывает выраженное антипсихотическое действие. *Показания к применению:* острые состояния страха, кататоническое и маниакальное возбуждение, смешанные психотические картины, аменция, белая горячка, характерологические отклонения у больных эпилепсией, вяло текущие гебефренические процессы. Дневная доза препарата составляет от 75 до 150 мг. Применяется перорально, внутримышечно и внутривенно. Действие клопентиксола наступает быстро. Спустя несколько месяцев после начала лечения возникают явления кумуляции. При возникновении вялости, заторможенности препарат рекомендуется принимать только в вечернее время. Побочные явления те же, что и при применении хлорпромазина; заболеваний желтухой не наблюдалось. Противопоказания те же.

Тетрабеназин. Tetrabenazine [4]. Производное бензохинолизина. По фармакодинамическим свойствам он более близок к резерпину, а по клиническим — к хлорпромазину.

---

[1] Это мнение авторов не разделяется многими исследователями, так как препарат усиливает депрессию. В этих состояниях более показан левомепромазин. *Прим. ред.*

[2] В СССР известен под названием «дипразин». *Прим. ред.*

[1] Антипсихотическое действие препарата выражено сильнее, чем у хлорпромазина, в связи с чем он чаще употребляется для лечения хронически протекающих психозов. *Прим. ред.*

[2] В СССР синтезирован под названием «ацетазин». *Прим. ред.*

[3] Однако терапевтическая эффективность при аналогичных состояниях оказывается значительно меньшей. *Прим. ред.*

[4] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*

Тетрабеназин обладает выраженным антиадренергическим действием, уменьшает количество серотонина в мозге, но не в кишечнике (в отличие от резерпина). Пригоден при острых, подострых и хронических бледных шизофренических процессах, маниях и при состояниях возбуждения у больных олигофренией. Действие препарата наступает медленно, поэтому он не может служить основным нейролептиком. Показан главным образом при хронической шизофрении с псевдоневрастенической симптоматикой. Тетрабеназин применяется также при хроническом гиперкинезе. Считается, что он оказывает возбуждающее активирующее действие при вялости, апатии. Суточная доза в клинических условиях — от 100 до 200 мг, поддерживающая — от 50 до 90 мг. Действие препарата наступает спустя несколько дней и продолжается 24—36 часов. Лечебный курс рассчитан на 6—8 недель. Менее токсичен по сравнению с резерпином. Побочные явления: акатизия и тасикинезия, сонливость, экстрапирамидные явления, депрессия, метроррагия, галакторея, потливость, нарушение аккомодации, инфильтраты. Противопоказания те же, что и для хлорпромазина. Cornu считает, что этот препарат не имеет противопоказаний. Тетрабеназин можно комбинировать с электрошоком, но не следует применять его после лечения ингибиторами моноаминоксидазы или резерпином из-за возможности возникновения преходящего делириозного синдрома в результате скопления моноаминов.

Оксипертин. Oxypertine[1]. Индоловое производное фенилпиперазина. Обладает фармакодинамическими свойствами нейролептиков. Благодаря тонизирующему и активизирующему действию основные показания — соответствующие формы шизофрении. Имеющийся опыт лечения этим препаратом незначителен. Побочные явления и противопоказания те же, что и для остальных нейролептиков; препарат не следует применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы. Суточная доза — от 100 до 200 мг перорально, после чего препарат вводят внутримышечно от 20 до 60 мг в день.

Бензквинамид. Benzquinamid[2]. Производное бензохолинолиза используется не как нейролептик, а как транквилизатор при состояниях страха, напряженности, возбуждения, а также при психосоматических расстройствах, хроническом алкоголизме, нарушении поведения у юношей и стариков. Дневная доза препарата от 75 до 200 мг перорально. Побочные явления при применении бензквинамида незначительны: сонливость, возбуждение или экстрапирамидные явления.

Диксиразин. Dixyrazine[2]. Фенотиазин с пиперазиновой боковой цепью. Обладает умеренным тормозящим эффектом, слабо выраженными холинолитическими и адренергическими свойствами. Хотя диксиразин является нейролептиком, он находит применение главным образом как транквилизатор при неврозах, невротических депрессиях, психастении, вегетативной дистонии, возбуждении у больных олигофренией и людей пожилого возраста, расстройствах поведения у детей. Дневная доза препарата в клинических условиях — от 25 до 250 мг, в амбулаторных — от 20 до 40 мг. Побочные явления при применении диксиразина: сонливость, гипотония, тахикардия, аллергические дерматозы, головокружения, сухость во рту. Противопоказания те же, что и для всех нейролептиков.

Метопромазин. Méthopromazin[2]. Производное фенотиазина с оксиметиловой группой во втором положении. Обладает центральным затормаживающим эффектом, симпатиколитическими и парасимпатиколитическими свойствами. Метопромазин показан при состоянии страха и напряжении, при психотическом возбуждении. Применяется также при невротических, ипохондрических и депрессивных состояниях, эмоциональной лабильности у юношей, при спазмах желудка и кишечника, зуде, невралгии. Побочные явления: гипотония, головокружение, сонливость, аллергические реакции. Дневная доза препарата — от 50 до 250 мг.

Ацетофеназин. Acetophenazine[2]. Препарат фенотиазина с пиперазиновой боковой цепью. Обладает умеренным центральным затормаживающим эффектом. Ацетофеназин показан при невротических состояниях и особенно при сердечных заболеваниях, сопровождающихся страхом и напряжением, а также при гипертонической болезни. В этих случаях дневная доза препарата — от 40 до 80 мг. Психотропное действие ацетофеназина при психозах используется главным образом при хронической шизофрении, целесообразнее в дозах от 400 до 600 мг в день. Побочные явления: сонливость, паркинсонизм, головокружение, аллергические дерматозы и, как редкое явление, эпилептиформные припадки.

---

[1] Этот препарат широкого применения в психиатрической практике не получил из-за слабости нейролептического и антипсихотического действия. В связи с этим вряд ли стоит его относить к нейролептикам с умеренно сильным действием. *Прим. ред.*

[2] Все эти препараты широкого применения в психиатрической практике не получили из-за слабости нейролептического и антипсихотического действия. В связи с этим вряд ли стоит их относить к нейролептикам с умеренно сильным действием. *Прим. ред.*

Перфеназин. Perphenazine[1]. Препарат фенотиазина с пиперазиновой боковой цепью и атомом хлора. Обладает слабым холинолитическим и сильным адренолитическим эффектом; не потенцирует действия барбитуратов и не вызывает гипотонии. Седативное действие препарата наступает быстро без фазы сомнолентности; эйфория встречается редко. Показания к применению те же, что и для хлорпромазина. Перфеназин полезен при тяжелых состояниях психотического возбуждения; применяется парентерально одновременно с антипаркинсоническими корректорами, при продуктивной форме шизофрении, а также при опустошающих гебефренических процессах в связи с активирующими и стимулирующими свойствами препарата. При эпилептических психозах перфеназин назначают в сочетании с антисудорожными средствами. Он мало пригоден для применения в качестве основного нейролептика. Дневная доза препарата от 16 до 32 мг перорально, при внутримышечном введении — 3 раза в день по 5 мг. В амбулаторных условиях доза препарата — до 16 мг в день[2]. Действие перфеназина наступает быстро; он обладает кумуляционным эффектом. Побочные явления те же, что и при всех мощных нейролептиках: тяжелые гиперкинезы, торсионные дистонии, иногда угрожающие судороги дыхательной мускулатуры; реже — гиперсаливация, слезотечение, расстройства аккомодации, гипотония, дизурия, галакторея. Противопоказания те же, что и для остальных нейролептиков. Лечение перфеназином больных с возрастными и органическими заболеваниями требует особого внимания ввиду опасности необратимых осложнений[3].

Тиопропазат. Thiopropazate. Производное фенотиазина с пиперазиновой ацетоксиэтиловой боковой цепью. Препарат имеет ограниченный затормаживающий эффект и выраженные холино- и адренолитические свойства. Сильное антипсихотическое действие тиопропазата используется главным образом при хронических психозах и маниакальном возбуждении. Особенно хороший эффект он оказывает при хорее Гентингтона. Тиопропазат чаще применяется в виде комбинированного препарата везитана, в который включен центральный психостимулятор хлорфенциклан, ограничивающий экстрапирамидные и вегетативные проявления. Дневная доза в клинических условиях — от 15 до 60 мг, в амбулаторных — от 5 до 15 мг. Действие тиопропазата наступает быстрее, чем действие хлорпромазина. Побочные явления те же, что и для перфеназина; осложнения со стороны печени и кроветворных органов встречаются очень редко; наблюдается вазомоторный ринит.

Трифлуоперазин. Trifluoperazine[4]. Препарат фенотиазина с пиперазиновой боковой цепью. Трифлорметиловый радикал увеличивает нейролептическую мощность препарата. С точки зрения фармакодинамики трифлуоперазин обладает слабым холинолитическим и сильным антиэметическим свойством. Угнетающее действие препарата на условные рефлексы выражено в 10 раз сильнее, нежели у хлорпромазина; снижает также спонтанную активность. Трифлуоперазин сочетает в себе угнетающее и стимулирующее действие; потенцирующего влияния на барбитураты не оказывает. Затормаживающее действие незначительное; не используется в качестве основного нейролептика. Показания: галлюцинаторно-параноидные формы шизофрении, особенно вербальные галлюцинозы. Стимулирующие свойства трифлуоперазина делают его пригодным для применения при непродуктивной гебефрении, вялотекущих шизофренических процессах и хронических терапевтически резистентных депрессивных состояниях. Препарат показан также при возбуждении различного генеза, маниакальных состояниях, белой горячке, навязчивостях, хорее. Дневная доза препарата — от 15 до 30 мг перорально, а при отсутствии психотических состояний per os — от 2 до 4 мг. При приеме внутрь действие препарата наступает через несколько дней, при внутримышечном введении — через час, а при внутривенном — тотчас. Употребляется преимущественно в США, где иногда применяется в очень высоких дозах (60 мг и выше)[5]. Побочные явления и про-

---

[1] В СССР синтезирован под названием «этаперазин». *Прим. ред.*

[2] Авторы занижают дозировки почти в 10 раз. *Прим. ред.*

[3] Согласно данным советских авторов (О. Н. Кузнецова, Г. М. Кулакова и др.), препарат по сравнению с другими мощными пиперазиновыми производными фенотиазинового ряда менее токсичен. Особенно показан при шизофрении: апато-абулические состояния, ступор, галлюцинозы. Является одним из самых сильных противорвотных средств.

[4] В СССР известен под названием «трифтазин». *Прим. ред.*

[5] Авторы занижают дозы трифлуоперазина. Согласно опыту практического применения препарата в нашей стране, доза 60 мг в день является средней при хронически протекающих психозах, у отдельных больных, особенно резистентных к терапии, она может быть повышена до 90—100 мг в день. *Прим. ред.*

тивопоказания те же, что и при большинстве мощных нейролептиков (см. перфеназин). В сочетании с ингибитором моноаминоксидазы парнатом (входящим в препарат парстелин) трифлуоперазин применяется при апато-абулической форме шизофрении. В противоположность хлорпромазину он не усиливает состояния апатии и ступора [1].

Проперициазин. Propericiazin [2]. Препарат фенотиазина с пиперидиновым кольцом и группой циана. Фармакодинамически адреналитик с умеренно выраженными холинолитическими и спазмолитическими свойствами, его серотонинная активность в 10 раз сильнее, чем у хлорпромазина. Показания к применению: преимущественно характерологические отклонения у больных эпилепсией, олигофренией, наркоманией, в старческом возрасте, а также невротические расстройства. Антипсихотическое действие препарата используется при хронической шизофрении для уменьшения агрессивности и увеличения общительности; препарат показан также при состояниях психотического возбуждения. Дневная доза препарата — от 40 до 70 мг, больным пожилого возраста — до 20 мг (плохая переносимость препарата). Вводится и в мышцы. Побочные явления те же, что и при перфеназине, а также отеки голеностопных суставов, головокружения, бессонницы, желудочно-кишечные нарушения.

Метофеназин. Methophenazine [3]. Производное фенотиазина с пиперазиновым кольцом, подобным перфеназину, но с добавлением эстерифицированной триметоксибензойной кислоты. Слабый затормаживающий эффект препарата делает его непригодным в качестве основного нейролептика. Метофеназин назначают при ядерных формах шизофрении, в особенности больным, страдающим хронической шизофренией, — аутичным и заторможенным. Дневная доза препарата — от 15 до 45 мг. Хорошо переносится при внутримышечном введении. Побочные явления и противопоказания те же, что и при остальных нейролептиках.

Тиопроперазин (тиоперазин). Thioproperazine. Сульфамидизированное производное фенотиазина с неразветвленной пиперазиновой боковой цепью. Фармакодинамически обладает очень сильными каталептогенными и антиэметическими свойствами. Затормаживающий эффект тиопроперазина выражен слабо, незначительно усиливает действие барбитуратов и морфина, обнаруживает слабую токсичность в отношении паренхиматозных органов. Спектр терапевтического действия тиопроперазина ограничен. Он не является основным нейролептиком и используется почти исключительно при лечении в клинических условиях тяжелой кататонии и гебефрении, а также простой формы шизофрении. Препарат показан при олигофрении, хорее, тортиколисе, при острых галлюцинаторных психозах, маниакальных состояниях и эпилептических психозах [4]. Дозы тиопроперазина колеблются в широких границах от 5 до 60 мг в день. Действие препарата проявляется в течение нескольких часов.

Существует ряд методов лечения тиопроперазином. Метод непрерывного лечения подобен классическому методу терапии нейролептиками. Лечебный курс продолжается от 10 до 30 дней (можно и в течение нескольких месяцев), причем доза колеблется между 20 и 60 мг в день. Лечение по прерывистому кумуляционному методу Delay и Deniker осуществляют следующим образом: дозу повышают ежедневно с 10 до 50—60 мг. Как только появляется мышечная гипертония, лечение прерывают до полного исчезновения нейролептического эффекта, после чего курс лечения возобновляют. Прерывистый массивный метод подобен химическому шоку (Coirault), но метод этот не получил широкого распространения из-за вызываемых им тяжелых побочных явлений и осложнений. По Delay, существует несколько стадий в действии тиопроперазина: в течение первых 2 дней наступает акинезия или гиперкинетический синдром. Чаще возникают кризы моторного возбуждения, продолжающиеся от 2 до 10 минут; наблюдаются судороги околоротовой, языкодвигательной, дыхательной и глазодвигательной мускулатуры, расстройства дыхания и глотания, цианоз языка и губ, опистото- и эмпростотонус, торсионные спазмы, тортиколис, судороги взора, гиперрефлексия конечностей, сопровождающаяся чувством страха. В последующие дни появляется паркинсонический и депрессивный синдром или гиперкинето-гипертонические явления с акатизией или тазикинезией. В течение всего периода имеет место вегетативный синдром: тахи- или брадикардия, потливость, жажда, слюнотечение, колебания кровяного давления, нарушение сна, олигурия. Побочные явления тиопроперазина, не упоминающиеся здесь, сходны с нарушениями, вызываемыми остальными нейролептиками. Противопоказания также соответствуют противопоказаниям к применению остальных нейролептиков. Наш опыт лечения тиопроперазином подтверждает его большую эффективность при лечении шизофрении (Ив. Темков, А. Дицова, Меворах).

Флуфеназин. Fluphenazine. Производное фенотиазина с пиперазиновой боковой цепью и трифлуорметиловым радикалом, увеличивающим силу нейролептического действия. Препарат обладает преимущественно адренергическими свойствами, его тормозящий эффект ограничен. Флуфеназин не пригоден в качестве основного нейролептика; он используется главным образом для поддерживающей терапии хронической шизофрении: в более низких дозах препарат этот приглушает продуктивную шизофреническую симптоматику, способствуя тем самым быстрейшему осуществлению ресоциализации больных.

Показания к лечению флуфеназином: депрессивно-ажитированные синдромы, смешанная шизофрения, эпилептические психозы, сенильные психозы, протекающие со страхами и ажитированностью. В дозе до 1 мг в день препарат применяют при неврозах и мигрени. Флуфеназину свойствен и стимулирующий эффект, он вызывает эйфорию и переход меланхолической фазы в маниакальную. Дневная доза составляет 8—15 мг в день. Внутримышечное введение препарата хорошо переносится больными, его действие наступает медленно, наблюдаются явления кумуляции. Существуют депо-препараты (Kline, 1964). Проликсин — депо-флуфеназин — обеспечивает действие в течение 10—20 дней (Pollack et al.) [1]. Побочные явления те же, что и при применении мощных нейролептиков. Флуфеназин часто вызывает паркинсонизм, ввиду чего необходимо своевременно назначать корректоры. Кроме того, препарат этот может вызвать импотенцию или, наоборот, повышение либидо, а также уменьшение или повышение веса тела, запор, диарею, полиурию, акроцианоз, сонливость или нарушение сна. Встречается лейкопения, но изменения со стороны печени и кожных покровов отсутствуют. Противопоказания те же, что и для остальных нейролептиков.

Бутирилперазин. Butyrylperazine. Препарат фенотиазина с пиперазиновой боковой цепью и бутирилом в качестве второго радикала. Фармакодинамически бутирилперазин холинолитик, обладающий центральным затормаживающим эффектом и антиэметическими свойствами; воздействие на периферическое кровообращение более слабо выражено. Показания к применению: острые и хронические формы шизофрении, гебефренические состояния, сочетающиеся с аутизмом. В малых дозах (1—3 мг) препарат используется как антиэметик и при вегетативных дистониях. Некоторые авторы считают бутирилперазин «оптимальным нейролептиком» при шизофренических процессах (Gross). Препарат применяется в дозах от 15 до 50 мг, внутримышечно до 30 мг. Его действие наступает быстро. Побочные явления те же, что и при всех мощных нейролептиках (см. перфеназин). По противопоказаниям аналогичен остальным нейролептикам. Бутирилперазин необходимо комбинировать с антипаркинсоническими средствами. Venkovsky с сотр. описали смертельный случай при внутримышечном введении 40 мг.

Галоперидол. Haloperidol. Производное бутирофенона. Препарат является слабым адренолитиком, угнетает спонтанную активность условных и безусловных рефлексов, обладает сильным и быстрым нейролептическим эффектом, выраженными антиэметическими свойствами; усиливает действие барбитуратов. Нашими собственными наблюдениями (Ив. Темков, Ж. Даскалов, 1962) установлено, что галоперидол преимущественно применяется при маниакальном возбуждении. Хорошие результаты получены при лечении периодической шизофрении, кататоническом возбуждении, смешанных психозах с маниакальной и параноидной картиной, аутистической форме гебефрении, а также

---

[1] Опыт практического применения трифтазина в нашей стране показывает, что благодаря широкому спектру психотропной активности, достаточной силе общего и избирательного антипсихотического действия при относительно нерезкой выраженности побочных явлений этот препарат является одним из основных нейролептиков, употребляющихся для лечения шизофрении и других психозов, протекающих с преобладанием галлюцинаторно-бредовых явлений. *Прим. ред.*

[2] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*

[3] В СССР известен под названием «френолон» и получил достаточно широкое распространение в практике благодаря исследованиям О. В. Кондрашковой, установившей в спектре психотропной активности данного препарата своеобразное сочетание стимулирующего тимолептического и нейролептического эффектов, зависящих от уровня применяемых дозировок при относительно слабом общем антипсихотическом действии и невыраженности побочных явлений. В связи с этим препарат показан при ступорозных состояниях, отказе от пищи, депрессивно-параноидных, ипохондрических состояниях и пр., особенно у соматически ослабленных больных и лиц пожилого возраста. *Прим. ред.*

[4] В связи с максимально выраженным общим антипсихотическим действием и практически отсутствующим избирательным антипсихотическим действием тиопроперазин особенно показан при хронически неблагоприятно протекающей шизофрении, в том числе при «ядерных» формах. Массивность неврологических побочных явлений ограничивает применение этого препарата при органических поражениях центральной нервной системы и эпилептических психозах. *Прим. ред.*

[1] В настоящее время выпускается флуфеназин-деканоат, модитен-депо, действие которого сохраняется до 4 недель. *Прим. ред.*

при лечении возбудимо-агрессивных психопатов[1]. Дневная доза для получения основного нейролептического действия составляет 3—5 мг, а для курсового лечения — от 3 до 6 мг[2]. Таблетки принимают перед едой; курс лечения следует начинать с введения препарата внутримышечно. Внутривенное введение галоперидола купирует все состояния возбуждения. Поддерживающая доза — от 1 до 5 мг в день. Действие препарата при внутривенном введении начинается через час; благодаря кумулирующему эффекту препарат действует длительное время. Побочные явления галоперидола те же, что и при назначении перфеназина; наблюдаются пигментации кожи и эпилептические судороги; галоперидол не вызывает изменений паренхиматозных органов (Gerle). Противопоказания те же, что и для остальных нейролептиков, а также спастические парезы, эпилепсия. В связи с тем что галоперидол вызывает экстрапирамидные реакции, его следует комбинировать с антипаркинсоническими средствами[3].

Триперидол. Triperidol. Дериват бутирофенона, имеющий по сравнению с галоперидолом на один трифлуорметиловый радикал больше, что вдвое усиливает его терапевтическую мощность. По фармакодинамическому действию и клиническому эффекту триперидол очень близок к галоперидолу. Триперидол не пригоден как основной нейролептик. Лучшие результаты получены при лечении больных хронической шизофренией с преобладанием в клинической картине аутизма и обеднения эмоциональных проявлений (Gross). Дневная доза препарата от 1,5 до 3 мг; лечение следует начинать с 1 мг. Побочные явления те же, что и при назначении мощных нейролептиков (см. перфеназин и галоперидол), а противопоказаниями для применения триперидола служат те же состояния, что и для всех нейролептиков. Учитывая большую силу нейролептического действия препарата, его следует применять только в стационарных условиях[4].

Метилперидол. Methylperidol. Производное бутирофенона. По фармакологическим свойствам метилперидол близок к галоперидолу, но отличается от него более быстрым и более коротким периферическим действием. Показания: галлюцинаторно-параноидные, кататонически-ступорозные и непродуктивные формы шизофренических процессов, псевдоневрастенические состояния. Метилперидол обладает слабым тормозящим эффектом, поэтому не пригоден как основной нейролептик. Дневная доза составляет 5—30 мг. При парентеральном введении препарат переносится хорошо. Побочные явления метилперидола те же, что и при перфеназине, противопоказания те же, что и для остальных нейролептиков.

Флоропипамид. Floropipamid. Производное бутифоренона. По своим фармакодинамическим свойствам близок к галоперидолу. По данным Gross и Kaltenbäck, выраженные антипсихотические свойства флоропипамида в сочетании с умеренными побочными явлениями делают его пригодным для амбулаторной поддерживающей терапии больных шизофренией, у которых отмечаются расстройства сна, страхи, галлюцинации и бред. Препарат этот не употребляется как основной нейролептик. Флоропипамид рекомендуется для лечения депрессий в климактерическом и инволюционном периоде, при нарушении ритма сна и бодрствования. Дневная доза от 120 до 360 мг, в амбулаторных условиях — до 60 мг. Побочные явления: коллапсы, тахикардия, головокружения, расстройства аккомодации, потливость, утомляемость, паркинсонизм, спутанность сознания. Противопоказания к применению флоропипамида такие же, как для всех нейролептиков. Судя по дозировке и побочным явлениям, было бы правильнее отнести этот препарат к группе умеренно сильных нейролептиков.

---

[1] По мнению большинства авторов (Delay, Divri, Bobon, С. Г. Жислин, Г. Я. Авруцкий, Ю. А. Александровский, А. Б. Смулевич, О. П. Вертоградова и др.) и согласно практическому опыту, основным показанием к лечению галоперидолом являются различные варианты параноидной формы шизофрении, в том числе паранойяльные, парафренные состояния, вербальный галлюциноз и др. *Прим. ред.*

[2] В практике применяются значительно более высокие дозы — до 20—30 мг в день, особенно при хроническом течении заболевания. *Прим. ред.*

[3] Это общее правило, относящееся ко всем нейролептическим средствам. *Прим. ред.*

[4] В СССР известен под названием «триседил». Авторы сужают круг показаний к лечению этим препаратом и преуменьшают применяемые дозы. Согласно обширным литературным данным (Delay, Pichot, Collara, Divri, Bobon, Hollister, А. А. Ежков и др.) и опыту клинического применения триперидола, препарат является одним из наиболее сильных нейролептиков, сочетающих в себе выраженное общее антилепнотическое действие тиопроперазина (мажептила) и избирательное противобредовое и антигаллюцинаторное действие галоперидола. Поэтому он особенно показан при хронических или неблагоприятно протекающих галлюцинаторно-параноидных состояниях, галлюцинозах, в частности при юношеской параноидной форме шизофрении и других формах этого заболевания, например периодической, с целью обрыва затянувшегося приступа. Эффективен также при маниакальных состояниях. *Прим. ред.*

Дроперидол. Droperidol. Применяется главным образом в анестезиологии.

Бензперидол. Benzperidol. Производное бутирофенона. Показания к применению: двигательное, особенно кататоническое, возбуждение в тяжелой форме, смешанные психозы, маниакальные состояния, делирии, эретические варианты олигофрении. Дневная доза — от 1,5 до 4,5 мг. Побочные явления те же, что и при перфеназине, противопоказания такие же, как для всех нейролептиков.

Спироперидол. Spiroperidol. Препарат бутирофенона, обладающий самым сильным нейролептическим действием. Спироперидол не применяется как основной нейролептик, но вместе с тем используется при острых и хронических шизофренических процессах. Дневная доза — от 0,3 до 0,9 мг (Gross). Побочные явления, вызываемые спироперидолом, носят экстрапирамидный характер. Часто наблюдается потливость и слюнотечение.

Изоспирилен. Isospirilen. Новый препарат, являющийся также производным бутирофенона. Изоспирилен по своим фармакодинамическим и клиническим свойствам занимает промежуточное положение между галоперидолом и флоропипамидом.

Галоанизон. Haloanizon. Производное бутирофенона, в химическую структуру которого включено пиперазивное кольцо. Внедрен в практику в 1960 г. Галоанизон очень близок к галоперидолу, но по сравнению с ним обладает более сильным успокаивающим и тормозящим действием. Соответственно этому галоанизон вызывает более резко выраженные побочные явления вегетативного характера; экстрапирамидные явления выражены умеренно. Показания к применению: галлюцинаторные состояния, ступор, но преимущественно препарат используется для купирования психомоторного возбуждения различного генеза. Успокаивающий эффект галоанизона настолько ярко выражен, что иногда его называют «средством скорой психиатрической помощи». Cornu указывает, что препарат полезен для устранения возбуждения при анестезии и у больных в старческом возрасте. Г. Я. Авруцкий подчеркивает, что при лечении онейроидной кататонии галоанизоном в первую очередь исчезает моторное возбуждение. Препарат употребляется в следующих дозировках: перорально — от 40 до 80 мг в день, внутривенно — до 40 мг при однократной дозе 5 мг; внутримышечно — по 10 мг несколько раз в день. Побочные явления: коллаптоидные состояния, потливость, цианоз, слюнотечение, брадикардия, повышение кислотности, колики, рвоты (ваготония), акатизия, тасикинезия, паркинсонизм, дискинезии и дистонии.

Флупентиксол. Flupentixol. Производное тиоксантена с трифлуорометиловым радикалом. Флупентиксол обладает слабым гипнотическим и сильным каталептическим действием, угнетает спонтанную двигательную активность и условные рефлексы. Показания к применению флупентиксола: все формы шизофрении, но так как препарат этот не является основным нейролептиком, его использование при тяжелых состояниях возбуждения нецелесообразно. Флупентиксол пригоден для длительной поддерживающей терапии при алкогольных галлюцинозах и старческих психозах. Дневная доза — от 3 до 6 мг; препарат хорошо переносится и внутримышечно. Доза флупентиксола для больных преклонного возраста — до 1,5 мг. Побочные явления при применении флупентиксола: все экстрапирамидные проявления, потливость, слюнотечение, слезотечение, коллапсы, сальность лица, расстройства аккомодации, сухость во рту, эпигастральные боли, лихорадка, головные боли, боли в суставах, аллергические дерматозы, нарушение сна, преходящая амнезия. Противопоказания такие же, как для остальных нейролептиков.

Резерпин. Reserpin. Алкалоид Rauwolfia serpentina. Содержит индоловое ядро. Резерпин угнетает спонтанную двигательную активность и условные рефлексы, снижает кровяное давление, стимулирует подкорковые парасимпатические центры. Антонов пишет, что в начале действия резерпина наступает фаза возбуждения. Резерпин — антагонист веществ, угнетающих фермент моноаминоксидазу; основным его биохимическим свойством является увеличение уровня и освобождение так называемых биогенных аминов (серотонина, адреналина, норадреналина, допамина), содержание которых сильно уменьшается в мозговой ткани. Резерпин быстро разрушается в печени: через 8 дней после его приема он уже не обнаруживается в организме. По химическому строению резерпин — производное индола.

Показания: резерпин не является основным нейролептиком, он применяется при всех формах шизофрении, особенно в хронической ее стадии: резерпин в сочетании с галоперидолом считается эффективным средством лечения маниакальных состояний. Показаниями служат также белая горячка, сенильные психозы, неврозы, гипертоническая болезнь, наркомании, неврозы сердца, протекающие с тахикардией. Дневная доза — от 5 до 25 мг, при соматических нарушениях — до 1 мг. При внутривенном введении действие резерпина начинается примерно через час, при пероральном — приблизительно через неделю. Побочные явления: паркинсонизм, коллапсы, тошнота, гинекомастия, галакторея, отеки, брадикардия, коронарная недостаточность, ринит, аменорея, эпилептиформные припадки, нарушение потенции и мочеиспускания, встречаются тром-

бопения, агранулоцитоз, турбулентность, делирий, сонливость, увеличение веса. Противопоказания к применению резерпина такие же, как для всех нейролептиков, и особенно: депрессия, болезни обмена в тяжелой форме, язвенная болезнь, диарея, тромбозы (следует часто проверять, нет ли расширения вен). Электрошоковую терапию можно применять только через неделю после окончания курса лечения резерпином, ибо есть опасность глубокого угнетения дыхательного центра. Не рекомендуется применять резерпин при острой угрожающей кататонии и некоторых состояниях аменции, потому что это может помешать спасительному действию электрошока, если в этом виде терапии возникнет необходимость.

Ресцинамин. Rescinnamine. По химическим, фармакодинамическим и терапевтическим свойствам ресцинамин очень близок к резерпину.

Дезерпидин. Deserpidine. По химическим и фармакологическим свойствам сходен с резерпином, но применяется он преимущественно при невротических состояниях, сопровождающихся страхами и беспокойством.

Пимозид. Pimoside. Новейший препарат, представляет собой прототип новой химической серии мощных нейролептических средств. Синтезирован и изучен Janssen и сотр. Пимозид по своим фармакологическим свойствам ближе к галоперидолу, чем к хлорпромазину. Препарат обладает антигаллюцинаторным, антипсихотическим, анксиолитическим и подавляющим агрессивные тенденции эффектом. Влияние на аутизм оказывает слабо. Медикамент одинаково активен как при пероральном, так и при парентеральном введении. Эффект пимозида наступает медленно и постепенно; препарат оказывает длительное действие — 24 часа при однократной дневной дозе, поэтому его можно применять для поддерживающей терапии. Показания: пимозид не пригоден для оказания срочной помощи, он употребляется главным образом при психотических состояниях, которые требуют длительного поддерживающего лечения (преимущественно хроническая форма шизофрении). Дневная доза составляет 2—8 мг, в среднем от 4 до 6 мг. При поддерживающей терапии назначают 2,5—3 мг в день. Побочные явления, вызываемые пимозидом, выражены слабее, чем при употреблении хлорпромазина и галоперидола. Нейролептический синдром также слабо выражен. Нейро-вегетативные симптомы не установлены. Пимозид почти не вызывает ни сонливости, ни апатии, что очень важно при поддерживающей терапии, так как сохраняется работоспособность больных. Противопоказания такие же, как для остальных нейролептиков.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Определение. В группу антидепрессантов входят препараты, различные по химическому составу. Они обладают специфическим антидепрессивным действием; устраняют витальную депрессию и повышают активность у депрессивных больных. Фармакологически антидепрессивные препараты характеризуются преобладающим адренергически-эрготропным эффектом. Лечебное действие этих медикаментов сопровождается рядом антихолинергических проявлений, которые по аналогии с нейролепсией могут быть названы тимолепсией.

Антидепрессивные лекарства представлены двумя большими основными группами:

1) тимолептики (Schimidlin) — трициклические препараты, химически сходные с так называемыми трициклическими нейролептиками;

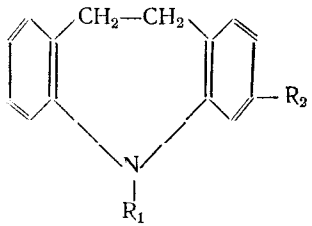
2) ингибиторы моноаминоксидазы (МАО-И), называемые также тимеретиками (Janzarik) вследствие присущего им активирующего, стимулирующего действия, так же как и тимоаналептики (Müller) вследствие их способности повышать настроение.

Химическая характеристика

I. К группе тимолептиков принадлежат следующие трициклические соединения.

1. Дибензодиагепины. *а. Производные иминодибензила.* Из приведенной формулы видно, что ядро иминодибензила очень сходно

с фенотиазиновым ядром. Отличие заключается в том, что атом серы заменен в среднем кольце иминодибензила группой CH_2—CH_2

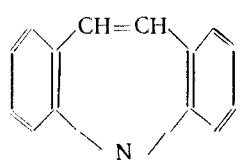


Иминодибензил синтезирован еще в 1899 г. Лишь начиная с 1951 г. его амино-алкиловые производные стали применяться для лечения паркинсонического синдрома и с целью потенцирования действия седативных, антигистаминовых и анальгезирующих медикаментов (цит. по Hafliger). Обнаружение лечебных свойств хлорпромазина в области психиатрии повысило интерес к иминодибензилам из-за их структурного сходства. В 1957 г. Kuhn установил тимолептические свойства имипрамина, в следующем году он стал применяться в Европе, а в 1959 г. препарат получил признание и в Америке.

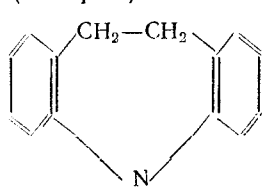
Наиболее распространенный представитель этой группы — имипрамин (тофранил), имеющий, подобно хлорпромазину, алифатическую боковую цепь в положении R_1.

Посредством изменений в структуре боковой цепи (R_2) и субституции различными радикалами во втором положении (R_2) получается ряд производных аминодибензила: дезипрамин (дезметилимипрамин), тримепримин, а путем субституции ядра хлором — препарат хлоримипрамин (анафранил).

б) Производные иминостилбена. Ядро иминостилбена очень сходно с фенотиазиновым ядром, но здесь атом серы заменен группой CH=CH. К этой группе принадлежит известный препарат опипрамол (инсидон), боковая цепь которого содержит пиперазиновое кольцо. Из-за сходства химической структуры сюда причисляют препарат карбамацепин (тегретол), который по существу обладает не антидепрессивными, а антисудорожными свойствами.



2. Дибензодиазепины. До сих пор лишь один преставитель этой группы — дибензепин (новерил) — считается ценным для практики.



3. Дибензоциклогептены. Эти препараты имеют трициклическое кольцо. Видно, что ядро этой группы получено из тиоксантенового кольца путем замещения атома серы группой CH_2—CH_2. Наиболее широкое распространение получил препарат амитриптилин, обладающий алифатической боковой цепью, такой же, как и хлорпротиксен. Посред-

ством изменений в боковой цепи получаются и остальные медикаменты этой группы (нортриптилин), а также путем изменений в среднем кольце ядра (протриптилин).

4. Дигидроантрацены. До настоящего времени единственным представителем этой группы считают мелитрацен (траусабун).

5. Дибензотиепины — препарат протиаден.

II. К ингибиторам моноаминоксидазы относятся различные химические вещества, объединяющим свойством которых является угнетение активности фермента моноаминоксидазы. Как известно, этот фермент катализирует окислительное дезаминирование различных биогенных аминов (серотонина, трипатамина, норадреналина) до альдегидных и карбоновых кислот. При угнетении моноаминоксидазы увеличивается содержание моноаминов в мозговой ткани и в других органах, особенно в сердечной мышце.

В химическом отношении ингибиторы моноаминоксидазы делятся следующим образом.

1. *Гидразины* (с одной NH—NH- или NH—NH_2-группой) и *гидразиды* (с R—CO—NH—NH- или R—CO—NH—NH_2-группой) к фенольному кольцу.

Первый препарат данной группы (с которой в сущности начинается развитие этого вида антидепрессивной терапии) — ипрониазид. Вначале ипрониазид использовался как противотуберкулезное средство, а в связи с отчетливо выраженным стимулирующим, активирующим действием применен (Kline, 1957) также для лечения депрессивных состояний. В настоящее время ипрониазид почти не употребляется из-за его токсического воздействия на клетки печени.

2. *Негидразиновые ингибиторы моноаминоксидазы.* Негидразиновые препараты были синтезированы в связи с предположением, что гидразиновая группа — причина токсических явлений. В химическом отношении сюда могут быть включены:

а) производные циклопропиламина — транилципромин (парнат);
б) пропаргиламиновые производные;
в) производные индола — моназ.

Фармакологическая характеристика

Тимолептики. В отличие от нейролептиков для тимолептиков все еще не установлены фармакологические показатели, позволяющие делать обоснованные предположения об их антидепрессивном действии. Как подчеркивает И. П. Лапин, ни один из обнаруженных фармакологических эффектов не может считаться достоверным в отношении антидепрессивного действия тимолептиков. Однако, согласно Kielholz (1965), существуют некоторые случайно открытые корреляции между фармакологическими и клиническими результатами. Так, тимолептические свойства того или иного препарата вероятны, если они обнаруживают следующие фармакодинамические свойства.

1. Антагонистическое действие в отношении эффекта, вызываемого резерпином и тетрабеназином. Птоз, миоз и гипотермия, возникающие у экспериментальных животных после применения резерпина, устраняются тимолептиками. Предварительное введение этим животным тимолептиков предотвращает появление птоза, а двигательная заторможенность, вызываемая резерпином, не проявляется, если предварительно ввести сильнодействующий тимолептик.

2. Антикаталептическое действие. Тимолептики устраняют каталепсию, вызванную бульбокапнином или фенотиазином. Только препарат опипрамол, видимо, лишен этого свойства.

3. Воздействие на вегетативную нервную систему обнаруживает некоторое сходство с влиянием нейролептиков. В начальной фазе тимолептики вызывают легкое тормозящее действие, преимущественно трофотропное, однако во второй, так называемой лечебной, фазе (Selbach) начинает преобладать эрготропная активность, являющаяся выражением их холинолитических свойств.

Первая фаза, так же как и при лечении нейролептиками, — это результат вовлечения контррегуляционных механизмов, а вторая фаза проявляется адаптацией организма к медикаменту. Конечное более продолжительное эрготропное действие тимолептиков и трофотропное — нейролептиков зависит от адренолитических или холинолитических свойств препарата.

4. Тимолептики являются синергистами амфетаминов, однако это зависит от дозы препарата (подробности см. в разделе «Биологические основы психофармакологического действия»).

Тимолептики в более высоких дозах оказывают седативный и умеренно гипотермический эффект. В этом отношении они близки к нейролептикам. Лишь дезипрамин обнаруживает центральное возбуждающее действие. Тимолептики вызывают также преходящую гипотонию. Наиболее существенное отличие тимолептиков от тимерстиков (ингибиторов моноаминоксидазы) заключается в отсутствии у них способности тормозить моноаминоксидазу.

Ингибиторы моноаминоксидазы. Основным фармакодинамическим, в сущности биохимическим, свойством этой подгруппы антидепрессантов является угнетение фермента моноаминоксидазы. Последний (в процессе оксидативного дезаминирования) способствует снижению уровня адреналина, норадреналина, допамина, а также других аминов — тирамина, серотонина, октопамина. В результате угнетения моноаминоксидазы увеличивается количество этих аминов, обладающих центральным возбуждающим действием, а повышение их уровня в мозге оказывает лечебное или токсическое действие. Разумеется, эта гипотеза не может дать удовлетворительного объяснения механизма антидепрессивного действия ингибиторов моноаминоксидазы.

Е. Л. Щелкунов с полным основанием считает, что такой сложный эффект, как антидепрессивный, обусловлен не одним только характером активности препарата (адренопозитивной или холинонегативной), а определенным спектром или профилем его свойств. В этом спектре, вероятно, играет большую роль соотношение интенсивности разных сторон действия препарата.

Ингибиторы моноаминоксидазы повышают спонтанную двигательную активность, но только после применения препарата в течение нескольких дней, что обусловлено прежде всего увеличением количества норадреналина в мозге.

Существует антагонизм между действием ингибиторов моноаминоксидазы и почти всеми центральными эффектами резерпина и тетрабеназина. Известен и противосудорожный эффект ингибиторов моноаминоксидазы, но он до настоящего времени не нашел клинического применения. Следует отметить и то, что эти препараты снижают кровяное давление, усиливают коронарное кровообращение, угнетают перистальтику кишечника, ускоряют заживление экспериментально вызванной язвы желудка.

Клиническая характеристика

До настоящего времени не установлен общий симптомокомплекс, характеризующий свойства антидепрессантов, подобно тому, как это имеет место в отношении нейролептиков. Исходя из требований как теории, так и практики, Selbach (1965) предложил термин «тимолепсия», подразумевая под этим понятием следующее:

1) антидепрессивное действие;

2) провоцирование делириозного, боязливо-галлюцинаторного синдрома и перехода циклофренической депрессивной фазы в маниакальную;

3) типичные химические вещества—ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические соединения, некоторые нейролептики с широким спектром действия и производные ауксина.

Нельзя оставить без внимания критические замечания Cornu, дополняющие и углубляющие это понятие. Признавая антагонистичность свойств нейролептиков, обладающих средним и мощным действием, с одной стороны, и тимолептиков — с другой, Cornu приводит следующие аргументы в пользу объединения этих препаратов в единую группу психолептиков.

1. Центральное действие имипрамина на стволовую часть мозга сходно с действием хлорпромазина.

2. Однократная доза имипрамина вызывает у здоровых людей тормозящее действие. При курсовом лечении имипрамин также в первые дни оказывает легкий, а в высоких дозах — отчетливо выраженный нейролептический эффект.

3. Изменения электроэнцефалограммы сходны. Нейролептики и тимолептики синхронизируют электроэнцефалограмму, снижают активность ретикулярной формации.

4. У части нейролептиков с широким спектром действия обнаружены тимолептические свойства, а некоторые типолептики, например амитриптилин, вызывают седативно-нейролептический эффект.

5. Различие в воздействии нейролептиков и тимолептиков на обмен и митохондрии лишь количественное.

6. Воздействие на вегетативную нервную систему в значительной степени сходно.

Cornu подчеркивает, что аналогично нейролептикам тимолептики тормозят болезненно повышенную активность. Депрессия также является позитивным симптомом.

Нами также предложена обобщающая характеристика антидепрессивных препаратов, разработанная на основе материалов соответствующих исследований Delay, Demiker, Arnold, Hoff. Согласно этой характеристике, основные особенности антидепрессантов следующие.

1. Неврологические:

а) отмечается благоприятное действие на паркинсонический гипокинез;

б) чаще возникают судорожные реакции, в особенности при применении гидразинов;

в) резко выражены вегетативные реакции.

2. Психические:

а) повышают болезненно заторможенную двигательную активность;

б) оказывают почти специфическое действие на депрессивное настроение независимо от его этиологии;

в) улучшают концентрацию внимания;

г) ускоряют процесс мышления;

д) оказывают антипсихотическое действие;

е) не вызывают расстройств сознания;

ж) при циклофрении происходит переход депрессивной фазы в маниакальную;

з) провоцируют галлюцинации и психотический страх;

и) выявляют скрытый, подспудно существующий страх и устраняют проявляющийся вовне;

к) усиливают латентную тягу к самоубийству.

Клинические эффекты ингибиторов моноаминоксидазы отличаются некоторыми особенностями. Так, Völkel подчеркивает двухфазное действие этих препаратов: вначале они оказывают активирующее влияние на психомоторно заторможенного больного, а позднее наступает воздействие чисто аналептического характера. Благодаря этому свойству ингибиторы моноаминоксидазы показаны преимущественно при так называемой витальной депрессии, протекающей с двигательной заторможенностью[1]. Другая особенность — появление так называемого Störsyndrom. Он возникает в тех случаях, когда непосредственно после проведенного курса лечения ингибиторами моноаминоксидазы применяют резерпин или тетрабензин. Этот синдром проявляется в следующем: боязливая мнительность, возбужденность, напряженность, раздражительность, нарушения памяти, цианоз, мидриаз, гипергидроз. Иногда наблюдается истинная делириозная спутанность. Синдром этот возникает также при применении трициклического тимолептика после лечения ингибитором моноаминоксидазы. Возможен смертельный исход, обусловленный внезапным потенцированием действия моноаминов в мозге после сенсибилизации их тимолептиками[2].

Общие показания. Основными показаниями к применению антидепрессантов являются следующие состояния:

1. Эндогенный депрессивный синдром, причем лучшие результаты наблюдаются тогда, когда в клинической картине преобладает фаза подавленности и ступора. Антидепрессанты дают хороший эффект при так называемой витальной тоске или при первичном тоскливом настроении. Если состояние страха сопровождается ажитированностью, показано сочетание антидепрессантов с нейролептиками, оказывающими затормаживающее действие. Реактивно-психогенные компоненты трудно поддаются воздействию тимолептиков и требуют продолжительной терапии. Heinrich (1965) подчеркивает, что «чистая психическая тоска без ядерного синдрома не является адекватным субстратом для вмешательства тимолептиков: лечение не дает положительного результата». Вообще у лиц без психотической симптоматики тимолептики вызывают лишь неприятные ощущения, напоминающие скорее легкую нейролепсию[3].

На депрессию, обусловленную грубым органическим процессом, тимолептики не оказывают влияния. В этом отношении следует согласиться с Tellenbach, который утверждает, что хорошо продуманная фармакотерапия обеспечивает успех лечения, но антидепрессант способен лишь снять депрессию, но не может устранить то, что создает депрессивный психоз в целом, как, например, атрофический процесс, атеросклероз, истощение, климакс и др.[4].

2. Шизофрения — когда в клинической картине наблюдаются депрессивные проявления. Лечение антидепрессантами требует особого внимания, поскольку они могут провоцировать галлюцинаторно-параноидную симптоматику.

3. Астено-ипохондрические синдромы, в особенности при травматической церебростении.

---

[1] Согласно мнению большинства исследователей, при витальной депрессии больше показаны трициклические антидепрессанты. *Прим. ред.*

[2] Данная особенность действия ингибиторов MAG отражает биохимические механизмы несовместимости с другими медикаментами и поэтому не является клинической характеристикой. *Прим. ред.*

[3] Это зависит от структуры клинической картины, так как часто депрессия с ажитацией, если последняя обусловлена витально измененным аффектом, хорошо поддается действию трициклических антидепрессантов, особенно амитриптилина. Не является универсальным также замечание Heinrich. *Прим. ред.*

[4] Это общее правило, применимое для действия всех психотропных средств, не исключает, однако, необходимости их применения даже с целью лишь симптоматического воздействия. *Прим. ред.*

4. Ночной энурез у детей.
5. Дисфории и помрачение сознания у больных эпилепсией.
6. Бронхиальная астма.
7. Болевые состояния.

Более полное представление об основных показаниях (прицельных симптомах) к применению антидепрессантов дает следующая диаграмма Kielholz (1965) (рис. 9).

Рис. 9. Объяснение в тексте.

Ниже даны побочные явления при применении антидепрессантов.

1. Вегетативные: сухость слизистых оболочек, потливость, гипотония, бледность кожных покровов, тахикардия, расстройства аккомодации, желудочно-кишечные жалобы (тошнота, запор, диарея), задержка мочеиспускания, импотенция.

2. Неврологические: тремор, эпилептиформные судороги.

3. Соматические: аллергические дерматиты, отеки.

4. Психические: бессонница, усталость, спутанность сознания, переход депрессивной фазы в маниакальную, провоцирование страхов и галлюцинаций.

Наиболее существенными противопоказаниями к применению антидепрессантов являются: отравление алкоголем и барбитуратами, глаукома, сердечно-сосудистые заболевания в тяжелой форме, прогрессирующий атеросклероз, тромбофлебиты, заболевания печени и почек, задержка мочеиспускания, острая шизофрения, хронический алкоголизм (из-за опасности возникновения делирия). Кроме того, применение антидепрессантов противопоказано непосредственно после проведенного курса лечения ингибиторами моноаминоксидазы.

Трициклические антидепрессанты (тимолептики)

Имипрамин[1]. Imipramin. Препарат иминодибензила с диметиламинопропиловой боковой цепью. Оказывает умеренный центральный затормаживающий эффект, понижает кровяное давление и температуру. Имипрамин является антагонистом тормозящего действия резерпина, не относится к ингибиторам моноаминоксидазы, усиливает действие центральных стимуляторов; имипрамин считается также антагонистом каталепсии, вызываемой фенотиазином и бульбокапнином. Препарат обладает сильными антигистаминными свойствами и не потенцирует действие барбитуратов и анестетиков. Атропиноподобный эффект имипрамина обусловливает возникновение побочных явлений и особенно делирия (И. П Лапин, Häfliger, Lapine).

Kuhn еще в 1957 г. подчеркнул, что основным показанием к применению имипрамина является эндогенная («витальная») депрессия, сопровождающаяся двигательной заторможенностью. С меньшим успехом имипрамин применяется при реактивной, невротической, involюционной и других депрессиях; эффективность препарата зависит от того, в какой степени та или иная депрессия выходит из рамок понятной тоски, насколько она охватила более глубокие слои и структуры, т. е. насколько вовлечены в болезненный процесс механизмы, обусловливающие патогенез и патофизиологию эндогенной депрессии. При сенильных и артериосклеротических депрессиях рекомендуется использовать имипрамин с осторожностью и в меньших дозах. Имипрамин применяется при всех органически обусловленных депрессиях. Препарат назначают также при вазомоторном и полипозном рините, бронхиальной астме, пруритусе, псориазе. Показаниями к применению имипрамина являются также ночной энурез и дисфории больных эпилепсией.

Максимальная дневная доза — около 350 мг. Лечение начинают с 50—75 мг в день, лучше парентерально в первую половину дня. Доза имипрамина для пожилых людей не должна превышать 100 мг в день. Дети особенно чувствительны к препарату; при дистимии и дистрофии в детском возрасте доза составляет от 15 до 30 мг в день. Действие имипрамина наступает через 1—3 недели, медикамент выделяется из организма спустя 24 часа.

Побочные явления больше выражены в начале лечебного курса и имеют преимущественно холинергический характер. Они перечислены в разделе, где изложены общие свойства антидепрессантов. Случайное появление признаков возбуждения симпатикуса снимается гидергином: 1 мг на 25 мг имипрамина. Противопоказания те же, что и при всех антидепрессантах. Применение имипрамина у больных старческого возраста, страдающих урогенитальными заболеваниями, требует особенно большого внимания. Имипрамин можно комбинировать с электрошоковой терапией при условии, если доза препарата не будет максимальной; ни в коем случае не следует сочетать имипрамин с ингибиторами моноаминоксидазы из-за опасности серьезных осложнений: особенно часто возникает выраженная спутанность сознания или делирий.

Монохлоримипрамин. Monochlorimipramin. Химически монохлоримипрамин отличается от имипрамина лишь присутствием атома хлора во втором положении, но значительных фармакодинамических отличий препарат не имеет. Показания к применению такие же, как и для имипрамина. Монохлоримипрамин применяется перорально, внутримышечно; оптимальная доза — 100 мг при постепенном наращивании. При улучшении дозу уменьшают до 50 мг в день (две таблетки). Препарат несовместим с ингибиторами моноаминоксидазы.

Дезметилимипрамин. Desmethylimipramine. Дезипрамин, норимипрамин. Метаболит имипрамина, обладающий теми же фармакодинамическими свойствами. Основные показания к применению препарата — двигательная заторможенность и апатия в рамках депрессивного синдрома. Дезипрамин действует быстрее имипрамина, поэтому он считается «тахитимолептиком». Но благодаря свойству быстро устранять двигательную заторможенность увеличивается опасность совершения суицидальных попыток. Дневная доза — от 75 до 150—200 мг; дозы следует наращивать постепенно, медленнее по сравнению с имипрамином. Согласно данным Krakowski, улучшение наступает между 2-м и 7-м днем. Побочные явления и противопоказания те же, что и для всех тимолептиков. Alnaes, Battegay и др. считают, что под воздействием дезметилимипрамина проявляются «замаскированные» шизофренные симптомы.

Тримепримин. Trimeprimine. Химический состав препарата определяет его клиническое действие: ядро иминодибензола обусловливает тимолептические свойства, а идентичная с левомепромазином боковая цепь приближает тримепримин к слабым нейролептикам. Фармакодинамически тримепримин обладает седативным эффектом без кататонических явлений; не угнетает условные рефлексы, но уменьшает спонтанную активность у мышей; обладает антигистаминными свойствами. Показания к применению: боязливо-ажитированная и атипическая депрессия, невротическая депрессия, неврозы, шизофрения, невралгические боли, церебрастения. Доза препарата — 150—300—600 мг в день при постепенном наращивании ее. Поддерживающая доза — от 150 до 300 мг в день.

Побочные явления те же, что и при назначении всех тимолептиков, но более слабо выражены по сравнению с побочными явлениями, вызываемыми имипрамином; тримепримин обусловливает мышечную гипотонию, акатизию и другие экстрапирамидные явления. При резком прекращении приема препарата возникают эпилептиформные при-

[1] В СССР известен под названием мелипрамин. *Прим. ред.*

падки. Противопоказания такие же, как и для всех тимолептиков. Тримепримин можно применять одновременно с электрошоковой терапией.

Дибензепин. Dibenzepin. Производное дибензодиазепина. Фармакодинамически препарат тормозит спонтанную активность, устраняет каталепсию, вызываемую резерпином, обладает выраженным бронхолитическим действием, потенцирует действие норадреналина. Показания к применению дибензепина: депрессия с преобладанием в клинической картине подавленности или ажитированности, астеническая и невротическая депрессия. При инволюционной депрессии применяется сочетание дибензепина с нейролептиками. Дневная доза — от 200 до 500 мг, амбулаторная — до 150 мг. Побочные явления и противопоказания — такие же, как и при назначении всех тимолептиков. Осложнения, обусловленные дибензепином, менее выражены по сравнению с осложнениями, вызываемыми имипрамином. При употреблении препарата больными диабетом следует увеличивать дозу.

Амитриптилин. Amitriptyline[1]. Дибензоциклогептен с диметиламинопропиловой боковой цепью. Фармакодинамически препарат обладает значительным затормаживающим эффектом и более сильным седативным действием, чем имипрамин, а также выраженными антигистаминными свойствами. Амитриптилин угнетает секрецию пищеварительных желез, оказывает противосудорожное действие и литически воздействует на вегетативную нервную систему. Благодаря нейролептическому компоненту в действии амитриптилина основными показаниями к его применению являются ажитированная депрессия, сопровождающаяся страхами, инволюционная меланхолия, неврозы страха. Лечение начинают с низких доз, постепенно увеличивая их до 400 мг в день. Внутривенное введение медикамента вызывает сонливость. Действие амитриптилина наступает быстрее, чем действие имипрамина. Побочные явления преимущественно антихолинергического характера, а также общие для всех тимолептиков. Противопоказания те же. Krüger описал случай комы у женщин 53 лет, длившейся в течение 16 часов после приема 2400 мг амитриптилина, что вызвало «органическое нарушение мозговой деятельности». В других случаях картина напоминала атропиновую интоксикацию.

Нортриптилин. Nortriptyline. Дезитриптилин. Препарат химически отличается от амитриптилина лишь отсутствием метиловой группы в боковой цепи. Показания к применению нортриптилина: депрессии различного генеза, неврозы страха и навязчивости, энурез, функциональные нарушения деятельности сердца и желудочно-кишечного тракта. Наш опыт (Ив. Темков и П. Кючукова, 1966) подтверждает терапевтический эффект нортриптилина при двигательной заторможенности. Дневная доза — до 150 мг (после постепенного наращивания). При реактивных заболеваниях — до 30 мг в день. Побочные явления и противопоказания те же, что и при всех тимолептиках.

Опипрамол. Opipramol. Производное иминостилбена. Мягкий тимолептик, обладает слабым седативным эффектом, приближающимся к эффекту транквилизаторов. Характеризуется избирательным действием на возбужденную вегетативную нервную систему (психовегетативный гармонизатор). Действие опипрамола двухфазное — вначале смягчается симптоматика, затем постепенно выравнивается настроение. Препарат применяется при умеренно выраженных (преимущественно реактивных) депрессиях, сопровождающихся страхами, напряженностью, бессонницей, фобиями, ипохондрическими жалобами, а также при неврозах с подобными жалобами при истощении, нарушениях сердечно-сосудистой и дыхательной системы, при желудочно-кишечной дискинезии, функциональных урогенитальных расстройствах, язвенной болезни, бронхиальной астме, дерматозах. Дневная доза опипрамола от 50 до 350 мг. Побочные явления выражены слабо и, подобно всем тимолептикам, имеют антихолинергический характер. Противопоказания те же, что и для других медикаментов этой группы: не следует назначать опипрамол раньше, чем через 15 дней после прекращения лечения ингибиторами моноаминоксидазы[2].

Протриптилин. Protriptilin. Дибензоциклогептадиеновое производное. Показания и применение те же, что и для дезипрамина и нортриптилина. По имеющимся данным, дозы протриптилина колеблются от 30 до 120 мг.

Мелитрацен. Melitracen[3]. Производное антрацена. По фармакодинамическим свойствам препарат близок к имипрамину. Мелитрацен рекомендуется для лечения депрессий, сопровождающихся двигательной заторможенностью, а также при состояниях страха, ипохондрии, реактивных состояниях. В связи со стимулирующим действием препарат не пригоден при ажитированной депрессии. Дневная доза — до 200 мг (после постепенного увеличения). По своим побочным явлениям и противопоказаниям аналогичен всем тимолептикам. Мелитрацен можно сочетать с электрошоковой терапией. После наступления начального лечебного эффекта рекомендуется уменьшить дозу препарата до 50—75 мг.

Протиаден. Prothiaden. Препарат пригоден при более легких формах депрессий, сопровождающихся страхами. Дневная доза — от 225 до 300 мг; действие протиадена наступает между 3-м и 5-м днем. Побочные явления наблюдаются лишь при очень высоких дозах.

Ингибиторы моноаминоксидазы

А. Производные гидразина. *Ипрониазид.* Iproniazid. Повышает количество эндогенных моноаминов в различных тканях организма и усиливает ряд их эффектов: ипрониазид обладает слабо выраженными адренолитическими и холинергическими свойствами, потенцирует действие барбитуратов. Основные показания к применению ипрониазида: депрессия, протекающая с двигательной заторможенностью (но без ажитированности), вялость при органических психосиндромах, ступорозные и апато-абулические синдромы при шизофрении (возможно обострение шизофренической симптоматики), боли различного характера стенокардия, гипертония. Дневная доза — от 75 до 150 мг, поддерживающая — от 25 до 50 мг. Действие препарата наступает за период от нескольких дней до 3 недель. Ипрониазид не следует давать вечером: он вызывает возбуждение и нарушает сон. Обладает кумуляционным действием. Побочные явления преимущественно вегетативного и отчасти адренергического характера: головокружение, тахикардия, коллаптоидные состояния, сухость во рту, головная боль, запор, расстройства сна, парестезии и гиперрефлексия, отеки (вследствие нарушения водного обмена), азотемия, анемия, желтуха (гистологически — картина вирусного гепатита); побочные явления психического характера: внутренняя тревога, страхи, возбуждение, переход меланхолической фазы в маниакальную; ипрониазид провоцирует галлюцинаторно-параноидный синдром при шизофрении и алкоголизме[1]. Противопоказания те же, что и для всех тимолептиков. Заболевания печени и почек следует считать абсолютными противопоказаниями. Препарат очень токсичен, поэтому при лечении психических заболеваний в настоящее время применяется ограниченно.

Изокарбоксазид. Isocarboxazid. По своим фармакодинамическим свойствам сходен с ипрониазидом, оказывает антидепрессивное действие и активирует психомоторику. Показания к применению общие с ипрониазидом. Изокарбоксазид рекомендуется назначать при хронической депрессии, а также при суставном ревматизме. Дневная доза — от 30 до 60 мг, амбулаторная — 10—30 мг. Действие препарата наступает между 3-м и 20-м днем и продолжается в течение 3 недель после прекращения его приема. Побочные явления у изокарбоксазида выражены более слабо, чем у ипрониазида. Противопоказания те же. Допускается сочетание изокарбоксазида с электрошоковой терапией и фенотиазинами. Völkel рекомендует метод ударных доз по следующей схеме: каждый 3-й день перед обедом давать 2 раза по 50 мг, всего от 6 до 10 приемов. В дни приема ударных доз необходимо соблюдать постельный режим.

Ниаламид. Nialamide[2]. Этот ингибитор моноаминоксидазы вдвое сильнее ипрониазида. Показания к применению те же, что и для ипрониазида. Кроме того, препарат показан при легких депрессиях, эмоциональной вялости у лиц старческого возраста, адинамии, claudicatio intermittens, детской анорексии, ночном энурезе. Ниаламид применяется также для повышения активности при болезни Дауна и для выравнивания поведения у детей с органическими поражениями мозга. Дневная доза — от 100 до 200 мг[3]; препарат не следует принимать вечером[4]. Ниаламид вызывает более слабо выраженные побочные явления, чем ипрониазид. Противопоказания те же. Одновременный прием[4] ниаламида с другими тимолептиками опасен; вскоре после прекращения употребления ниаламида не следует назначать резерпин или тетрабеназин.

Фенелзин. Phenelzine. Более сильный ингибитор моноаминоксидазы, чем ипрониазид, но обладает более слабым центральным и периферическим действием. Фенелзин — слабый тимолептик. Показания к применению: легкие эндогенные, реактивные и невротические депрессии, хронические состояния страха, тревожность, ажитированность. Дневная доза — от 30 до 60 мг, амбулаторная — вдвое меньше. Действие фенелзина наступает между 3-м днем и 3-й неделей, возможны явления кумуляции. По побочным действиям и противопоказаниям аналогичен ипрониазиду. Фенелзин сочетают с хлордиазепоксидом при хронических состояниях страха.

---

[1] В СССР известен также под названием «триптизол». *Прим. ред.*

[2] Это относится ко всем антидепрессантам. *Прим. ред.*

[3] В СССР известен под названием «траусабун». *Прим. ред.*

[1] Общая для всех антидепрессантов закономерность. *Прим. ред.*

[2] В СССР применяется под названием «нуредал». *Прим. ред.*

[3] При хронических депрессиях применяются более высокие дозы — до 500 мг, а иногда и 1000 мг.

[4] Общее правило. *Прим. ред.*

Фенипразин. Phenipгazine. Несмотря на то что препарат является более сильным ингибитором моноаминоксидазы, чем ипрониазид, по остальным фармакодинамическим свойствам он существенно отличается от него. Показания к применению фенипразина аналогичны показаниям к применению других ингибиторов моноаминоксидазы. Дневная доза — от 3 до 12 мг, в амбулаторных условиях — от 3 до 6 мг. Срок наступления действия такой же, как у фенелзина. Побочные явления те же, что и при назначении ипрониазида, но более слабо выражены; наблюдаются случаи преходящих нарушений восприятия красного и зеленого цвета. Противопоказания см. «Ипрониазид» (в США фенелзин изъят из торговли).

Мебамазин. Mebamazine[1]. Фармакодинамически отличается от ипрониазида свойством снижать уровень сахара в крови. Поэтому, помимо использования мебамазина в качестве антидепрессанта, его применяют, хотя и ограниченно, при сахарном диабете. Дневная доза — от 10 до 40 мг. По побочным явлениям и противопоказаниям аналогичен ипрониазиду. Мебамазин не следует комбинировать с производными амфетамина.

Б. Негидразиновые производные. *Транилципромин.* Tranylcypromine[2]. Производное циклопропиламина, химически довольно близок к амфетамину. Препарат является сильным ингибитором, его стимулирующий эффект превышает антидепрессивный. Показания к применению: депрессия, сопровождающаяся двигательной заторможенностью, все эквиваленты и варианты меланхолии. Антидепрессивное действие препарата выражено слабее, чем у имипрамина и ипрониазида. Применение транилципромина дает улучшение в 60—80% случаев. Используется также при паркинсоническом синдроме. Дневная доза — от 30 до 60 мг, поддерживающая — 10 мг. Действие препарата наступает быстро, спустя несколько дней. Кумуляционное действие слабое. Побочные явления: бессонница, беспокойство, сухость во рту, потливость, головокружение, рвота, головная боль, гипертония, фотофобия, экзантемы, диспепсия, слабость (Shermann). Известно, что прием транилципромина при употреблении пищи, богатой тираминами (ферментированная брынза), или прием препарата одновременно с амфетамином может вызвать гипертензионные кризы, приводящие иногда к субарахноидальным кровоизлияниям[3]. Не следует назначать транилципромин в сочетании с другими тимолептиками[3].

Комбинированный препарат парстелин (содержит 10 мг транилципромина и 1 мг трифлуоперазина) применяется при ажитированной депрессии и состояниях истощения. Транилципромин можно сочетать с фенотиазинами.

Паргилин. Pargylin[4]. Производное пропаргиламина. Применяется преимущественно при гипертонии в дозах от 75 до 300 мг.

Этриптамин. Etryptamine[4]. Производное индола. Препарат нерезко снижает артериальное давление, поднимает настроение. Химически этриптамин родствен триптамину и триптофану. Применяется при затяжных и ажитированных формах депрессий, нарколепсии. Дневная доза — от 40 до 120 мг, поддерживающая — от 15 до 30 мг.

* * *

Сегонтин. Segontin[4]. Распространенный препарат дифениламина, применяющийся при грудной жабе. Обладает также антидепрессивным действием. Прокаин — ингибитор моноаминоксидазы, рекомендован при лечении депрессий (цит. по Cornu).

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Определение. Транквилизаторы, называемые также атарактиками, седативными средствами и т. д., состоят из различных по химическому составу веществ, объединяемых в одну группу вследствие их общего свойства — устранять эмоциональную напряженность, тревогу и невротические страхи, не вызывая в то же время состояния слабости или сонливости. Этими свойствами транквилизаторы отличаются от классических седативных средств и гипнотиков. В отличие от нейролептиков и антидепрессантов эти препараты не обладают антипсихотическим действием, но могут служить в качестве компонента при этом виде терапии.

[1] Фенелзин, фенилпразин и особенно мебамазин широкого применения в психиатрической практике не получили. *Прим. ред.*

[2] В СССР известен под названием «трансанин». *Прим. ред.*

[3] Общее правило при применении всех остальных ингибиторов моноаминоксидазы. *Прим. ред.*

[4] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*

Химическая характеристика

Основные группы транквилизаторов следующие.

1. Дифенилметаны.
2. Бензодиазепины.
3. Производные глицероля.
4. Карбинолы.
5. Производные гликоля.
6. Другие.

Наглядной и удобной для практического использования является классификация Taeschler и Schlager, отражающая как происхождение отдельных транквилизаторов, так и некоторые фармакологические свойства этих препаратов.

1. Транквилизаторы — производные дифенилметана и дифенилметанола.

2. Транквилизаторы — центральные релаксанты скелетной мускулатуры, так называемые интерневронные блокаторы. К этой группе принадлежат производные бензодиазепама и алифатические спирты.

3. Транквилизаторы, являющиеся переходными к снотворным.

Фармакологическая характеристика

Фармакологические свойства транквилизаторов следующие.

1. Угнетение полисинаптических рефлексов спинного мозга. Это приводит к центрально обусловленной релаксации скелетной мускулатуры. Ослабление мышечного тонуса сопровождается своеобразным психическим успокоением — ослаблением невротического и естественного, психологически понятного страха.

Транквилизирующие свойства обнаруживаются при помощи так называемого теста экспериментальной конфликтной ситуации.

У голодных крыс вырабатывается условный рефлекс: при нажатии на клавиш они получают молоко. После закрепления этого положительного рефлекса добавляется отрицательный: при нажатии на клавиш в клетку проходит электрический ток, вызывающий у животного болевое ощущение. Так создается экспериментальный невроз по Павлову. В этой «конфликтной ситуации» часть животных получают транквилизатор и тогда, несмотря на боль, вызываемую электрическим током, эти животные нажимают на клавиш. Остальные, т. е. те животные, которые не получают транквилизатор, перестают нажимать на клавиш. Животное, получившее транквилизатор, ведет себя так, словно оно не находится в конфликтной ситуации.

Следует отметить, что нейролептики не обладают таким эффектом.

2. Подавление агрессивности экспериментальных животных без оказания в то же время нейролептического действия. Это явление наблюдается у так называемых драчливых мышей. Под влиянием транквилизаторов агрессивность длительно содержащихся в одиночестве самцов снимается.

Особенно характерен для некоторых транквилизаторов (хлордиазепоксид) так называемый эффект приручения диких, злых и хищных животных.

3. Противосудорожное действие — результат повышения порога судорожной реактивности центральной нервной системы.

4. Регулирующее действие на сон. Этот эффект выражен сильнее у бензодиазепинов. По электроэнцефалографическим данным, их благоприятное действие на сон следует объяснить исчезновением эмоциональных, рецепторных, вегетативных и двигательных раздражений, нарушающих естественные механизмы процесса засыпания, и селективным угнетением структур лимбической, таламической и субталамической зон.

5. В более высоких дозах транквилизаторы вызывают прямое угнетение ретикулярной формации ствола мозга.

6. Различие между интерневронными блокаторами и нейролептиками наглядно представлено в следующей модифицированной таблице (по Taeschler и Schlager) (табл. 6).

Таблица 6

	Интерневронные блокаторы	Нейролептики
Спинальные рефлексы	Угнетение	Без изменений
Вегетативная нервная система	Без изменений	Ваго- и симпатиколитическое действие
Двигательная активность	Без изменений или повышена	Угнетение
Конфликтная ситуация	Угнетение	Без изменений
Эффект обуздания	Имеет место	Отсутствует
Эмоциональные реакции	Без изменений	Угнетение
Антипсихотическое действие	Нет	Сильное

Перечисленные фармакологические свойства присущи далеко не всем химическим группам транквилизаторов.

Клиническая характеристика

Hoff и Hofmann разделяют транквилизаторы уже на два вида: быстродействующие — мепробамат, хлордиазепоксид и другие производные бензодиацепина и медленнодействующие каптодиамин, бенактизин, гидроксизин, орфенадрин и др.

Транквилизаторы в отличие от нейролептиков и антидепрессантов переносятся хорошо, без неприятных ощущений также здоровыми лицами. Характерно то, что их действие на психику и влияние на поведение в отличие от других видов психофармакологических препаратов наступает тотчас. Транквилизаторы применяются преимущественно при реактивных состояниях, характеризующихся отсутствием психотических расстройств, но при наличии эмоциональной напряженности и чувства беспокойства, т. е. при эмоциональных расстройствах, обусловленных трудными и конфликтными ситуациями. Психогенно обусловленная бессонница хорошо поддается лечению транквилизаторами. Показаниями к применению транквилизаторов является также ряд психосоматических заболеваний.

Благодаря тому что некоторые транквилизаторы — мышечные релаксанты — обладают противосудорожным действием, они используются при лечении эпилепсии (Diazepam, Nitrazepam), а также при нервных заболеваниях с изменениями мышечного тонуса.

Следует отметить, что в связи с атарактическими свойствами транквилизаторы нашли очень широкое распространение в ряде стран, что вызвало угрозу привыкания к данным медикаментам у большого числа людей. Вследствие этого свободная продажа транквилизаторов запрещена, отпуск их производится лишь по рецепту врача.

Транквилизаторы потенцируют действие алкоголя и барбитуратов, поэтому они противопоказаны при алкогольной и барбитуровой интоксикации.

Дифенилметаны

Гидроксизин. Hydroxyzine. Мышечный релаксант, обладает седативными, антиэметическими, противосудорожными, антигистаминными, спазмолитическими, гипотермическими и легкими анальгезирующими свойствами. Гидроксизин имеет также адренолитический и холинолитический эффект.

Показания к применению гидроксизина: непсихотические невротические расстройства — страхи, напряженность, бессонница, возбуждение, вегетативные нарушения при слигофрении эретического типа; в педиатрии — невротический тремор и тики; в гериатрии — раздражительность и эмоциональная лабильность; в гинекологии — напряжение в предменструальный период и перед родами. Помимо этого, препарат находит применение при зуде, а также при аритмиях сердечной деятельности вентрикулярного происхождения, псевдоангинозных жалобах, тахикардии, при спастических колитах и дуоденальной язве; в стоматологии при зубной боли. Наш опыт (Ив. Темков, М. Бояджиева) свидетельствует о том, что гидроксизин наиболее благоприятно влияет на гиперстеническую форму неврастении, истерические неврозы и неврозы страха. Что касается психастении, то препарат оказывает положительное действие лишь в тех случаях, когда в клинической картине преобладают навязчивые страхи. Гидроксизин используется также для выравнивания колебаний настроения у лиц психопатического круга, склонных к наркоманиям. Он дает хорошие результаты при головных болях невротического характера. При психозах этот препарат неэффективен. Дневная доза — от 30 до 100 мг. Гидроксизин хорошо переносится и при внутримышечном введении. Внутривенно гидроксизин следует вводить медленно. Действие его наступает быстро. Побочные явления выражены слабо. К ним относятся: гипотония, возбуждение, сонливость, сухость во рту, головная боль, зуд, насморк, преходящая эозинофилия и моноцитоз, а при назначении более высоких доз наблюдаются эпилептиформные судороги. Противопоказания неизвестны.

Азациклонол. Azacyclonol. Обладает центральным успокаивающим действием. Антигаллюцинаторные свойства препарата установлены главным образом при экспериментальных психозах, вызванных мескалином и ЛСД-25, а также в ряде случаев при шизофрении и алкогольных делириях. Cornu отрицает возможность использования галлюцинолитического действия азациклонола в психиатрической практике. Показания к применению: невротические состояния, сопровождающиеся страхами, навязчивостями, токсические психозы, белая горячка, бессонница. Дневная доза — от 50 до 250 мг. Действие азациклонола наступает спустя несколько часов. Из побочных явлений описаны: диспепсические расстройства (очень редко), макуло-папулезная сыпь. Противопоказания не установлены.

Фенилтолоксамин. Phenyltoloxamin. Препарат обладает седативно-гипнотическими свойствами, родствен барбитуратам, расслабляет мышцы. В качестве седативного или снотворного средства фенилтолоксамин может быть использован при маниакальных состояниях, шизофрении, алкоголизме, органических психозах и прежде всего при депрессиях. Дневная доза —от 200 до 600 мг. Показания к применению: преимущественно состояния страха невротического характера. Действие фенилтолоксамина наступает через несколько дней. Побочные явления носят атропиноподобный характер: сонливость, запор, атаксия, потемнение в глазах.

Каптодиамин. Captodiamine. Слабодействующий транквилизатор, обладает седативными и легкими спазмолитическими свойствами Показания к применению: непсихотические страхи, напряженность, повышенная возбудимость, бессонница, вегетативная дистония, навязчивые переживания, а также паркинсонизм (в сочетании с другими антипаркинсоническими медикаментами). Каптодиамин используется при неврастенических проявлениях после психических приступов. Дневная доза — от 150 до 450 мг. Действие препарата наступает по истечении 3—10 дней. Очень высокие дозы каптодиамина вызывают тошноту и диарею. Привыкания к препарату не наблюдается. Пригоден для применения в детском возрасте.

Меклизин. Meclizine. Обладает седативными, противоаллергическими, антиэметическими и антихолинергическими свойствами. Показания к применению: тошнота и рвота при беременности, мигрень, кинетозы, головокружение при атеросклерозе, синдром Меньера. Дневная доза — от 25 до 50 мг. Побочные явления: оглушенность, слабость, сухость во рту, легкие нарушения зрения. Меклизин не рекомендуется назначать водителям транспорта.

Бенактизин. Benactyzine. Препарат характеризуется легкими седативными и спазмолитическими свойствами, удлиняет действие барбитуратов и гипнотических средств. У здоровых людей бенактизин вызывает замедление мышления, уменьшает способность к сосредоточению внимания и притупляет эффективность. Блокирует центральные и периферические холинореактивные системы. Показания к применению бенактизина аналогичны мепробамату: невротические и астено-ипохондрические состояния, сопровождающиеся страхами, навязчивостями, тревогой, чувством беспокойства, легкой депрессией. Дневная доза — от 3 до 9 мг, действие препарата наступает быстро. Побочные явления: расстройства аккомодации, сухость во рту, тошнота, головокружение, тахикардия, затруднения речи и сосредоточения внимания, замедление мышления, атаксия, дереализация, парестезии. Описаны психозы, вызванные высокими дозами — от 50 до 200 мг (Войтеховский, цит. по Г. В. Столярову). Бенактизин противопоказан при эндогенных психозах, его не следует назначать кормящим матерям.

Орфенадрин. Orphenadrine, Benzhexol. Слабый центральный возбудитель, обладает антихолинергическими и антипаркинсоническими свойствами. Принадлежность орфенадрина к транквилизаторам обусловлена скорее его химической структурой. Антагонист резерпина. Показания к применению: синдром Паркинсона, вялость, апатия при шизофрении и в старческом возрасте, синдром Меньера, церебрастения, сингултус, дистимии со страхами, неврозы навязчивых состояний. Дневная доза — от 50 до 250 мг. Побочные явления: повышенная возбудимость, сухость во рту, тошнота, головокружение.

Бензодиазепины

Хлордиазепоксид. Препарат является полисинаптическим интерневронным блокатором, угнетает перистальтику кишечника, но не затрудняет кровообращение. Обладает противосудорожными и седативными свойствами, оказывает тормозящее влияние на зрительный бугор. Предполагают, что действие препарата осуществляется посредством лимбической системы и в особенности nucleus amygdalae. Это предположение основано на том, что под воздействием хлордиазепоксида уменьшается продолжительность разрядов, исходящих из септума и гиппокампа, снижается их амплитуда. В клиническом отношении хлордиазепоксид занимает промежуточное место между нейролептиками и мепробаматом. Основные показания: общая «нервность», повышенная чувствительность к раздражителям, непсихотическая моторная возбудимость и непсихотический страх, агрессивность, аффективная возбудимость, ипохондрия, чувство неуверенности в себе, неустойчивость настроения, а также навязчивости и бессонницы. Хлордиазепоксид используется при легких формах депрессий, при делириозных и предделириозных состояниях, алкогольных галлюцинозах, абстиненции, в период социальной реадаптации у страдающих хроническим алкоголизмом, при псевдоневротической форме шизофрении, отзвучавшей циклотомической фазе, нарушении поведения у детей, страдающих мозговыми заболеваниями, в том числе эпилепсией.

Показаниями к применению, кроме психиатрических симптомов, служат также идиосинкразия к пище, колиты, язвенная болезнь, сосудистые спазмы, миальгия, болезненные спазмы, вызываемые множественным склерозом или ортопедическими заболеваниями, атетоидные движения, пре- и постменструальное напряжение. Повышает аппетит. Хлордиазепоксид назначают также при ночном энурезе и синдроме Литля. Дневная доза — от 10 до 65 мг, в клинической обстановке дозу можно увеличить до 300 мг. Действие препарата наступает приблизительно через 2 часа. Побочные явления наблюдаются преимущественно при применении высоких доз и у больных пожилого возраста: повышенная утомляемость, сонливость, атаксия, сухость во рту, миоз, дизурия, уменьшение или усиление либидо, сыпь, меноррагия, пустота в голове, забывчивость, плохая сосредоточенность внимания, эйфория, слабость, апатия, медлительность. Иногда при резком прекращении приема высоких доз хлордиазепоксида после продолжительного употребления его, возникает депрессия, повышенная возбудимость, потеря или повышение аппетита, иногда эпилептиформные припадки. Противопоказания: острая алкогольная и барбитуратовая интоксикация, заболевания печени и почек, миастения. Хлордиазепоксид получил чрезвычайно широкое распространение и даже вытеснил мепробамат. Препарат этот опасен для кормящих матерей. Следует иметь в виду, что хлордиазепоксид потенцирует действие алкоголя. При привыкании к препарату наблюдается эйфория, снижение критичности. Хлордиазепоксид в сочетании с фенелзином применяется при синдроме страха, а в сочетании с имипрамином — при ажитированной депрессии.

Диазепам. Diazepam. По своим фармакодинамическим свойствам препарат очень близок к хлордиазепоксиду, но у диазепама более сильно выражены седативные, противосудорожные и расслабляющие мышцы свойства. Показания к применению диазепама: неврозы, навязчивости, психопатии, псевдоневрастенические состояния при шизофрении, отзвучавшая циклофрения. Диазепам в сочетании с нейролептиками назначают при тяжелых состояниях возбуждения, используют также при состояниях, вызываемых медикаментами, акатизии и тасикинезии, эпилептических дисфориях, а также при психогенно обусловленных кожных и гинекологических заболеваниях, спастических параличах, спазмах при ортопедических заболеваниях [1]. Действие диазепама в 5 раз сильнее, чем у хлордиазепоксида. Дневная доза препарата — от 10 до 30 мг, а при психотических заболеваниях — до 60 мг. Терапевтический эффект диазепама наступает быстро. Побочные явления такие же, как при хлордиазепоксиде, а иногда выражены сильнее. Применение препарата для лечения больных пожилого возраста требует предосторожности.

Могадон. Mogadon [2]. По своим фармакодинамическим свойствам могадон является мышечным релаксантом, обладает противосудорожным и выраженным гипнотическим действием, так как избирательно угнетает структуры таламуса и гипоталамуса. Основные показания к применению могадона (результат его транквилизирующих и гипнотических свойств): психогенно обусловленные расстройства сна, в особенности сопровождающиеся страхами, напряженностью и раздражительностью. Доза могадона—до 20 мг на ночь. Особых побочных явлений препарат не вызывает, но при лечении больных пожилого возраста необходимо внимательное отношение при наличии жалоб, перечисленных при описании хлордиазепоксида. Потенцирующего действия могадона на алкоголь не установлено.

Оксазепам. Oxazépam. По своим фармакодинамическим свойствам препарат подобен хлордиазепоксиду Показания к применению оксазепома: состояния непсихотического страха, напряженность, повышенная возбудимость, нарушение ритма бодрствования и сна, неврастенические синдромы, нарушения в поведении больных олигофренией, психозами и органическими заболеваниями.

Ив. Темков и сотр. отмечают терапевтический эффект оксазепама при неврозах ввиду его выраженного анксиолитического действия. Оксазепам в отличие от хлордиазепоксида и диазепама не оказывает влияния на эпилептоидную психопатию. По данным Gross и Kaltenbäck, противосудорожное действие оксазепама проблематично. Нецелесообразно применять оксазепам при апатии, вялости. Дневная доза препарата — от 10 до 40 мг. Противопоказаниями к применению служат острые алкогольные и барбитуровые интоксикации. Для основного лечения эндогенных психозов оксазепам можно сочетать с нейро- и тимолептиками [3].

Производные глицероля

Мефенезин. Mephenezin.Интерневронный блокатор, центральный мышечный релаксант. Мефенезин обладает легким успокаивающим действием, угнетает ретикулоспинальные пути. Чем больше промежуточных невронов, тем сильнее подавляются рефлексы. Поэтому препарат не влияет на дыхание, так как диафрагмальный нерв идет прямо к диафрагме. Будучи первым транквилизатором, мефенезин в настоящее время вытеснен более новым препаратом из этой группы и поэтому находит ограниченное применение — лишь при мышечных спазмах, бронхиальном синдроме, спастических параличах, миальгии, дисменорее. Дневная доза мефенезина — от 100 до 300 мг, или 20 мг на 1 кг веса внутривенно.

Гваифенезин. Guaiphenesin. Фармакодинамически препарат подобен мефенезину. Вначале применялся для подавления страха ожидания и для расслабления мышц, а впоследствии и как транквилизатор. Показания к применению гваифенезина: состояния возбуждения, страха, напряженности, подавленности, а также хорея, белая горячка,

[1] Показан также при выраженных вегетативных дисфункциях, тяжелых вегетативных пароксизмах (Ю. А. Александровских, В. Н. Прокудин).

[2] В СССР известен под названием «эуноктин», «радфорт» и используется главным образом как высокоэффективное и безвредное снотворное средство. *Прим. ред.*

[3] Важной отличительной стороной действия оксазепама является меньшая выраженность (по сравнению с другими бензодиазепинами) миорелаксационного действия, что позволяет более широко применять его у ослабленных больных, пожилых людей. *Прим. ред.*

эпилептический статус. Дневная доза препарата — от 75 до 1500 мг; в амбулаторных условиях дозу следует уменьшить в 2—3 раза. Побочные явления при применении гваифенезина не описаны.

Метокарбамол. Methocarbamol [1]. По фармакодинамическим свойствам препарат сходен с мефенезином. Метокарбамол применяется при болезненных мышечных спазмах, спастических параличах, тетанусе, неврозах. Дневная доза перорально — до 400 мг, парентерально — до 500 мг (внутримышечно с интервалами 8 часов). Метокарбамол вызывает местное раздражение. При внутривенном введении препарата возникают гиперемия лица, металлический вкус во рту, тошнота, нистагм, расстройства координации, гипотония, брадикардия. Метокарбамол противопоказан при заболеваниях почек.

Карбинолы

Метилпентинол. Methylpentinol [1]. По фармакодинамическим свойствам препарат сходен с мепробаматом. Показания к применению метилпентинола: состояния страха, напряженности, возбуждение, бессонница. Метилпентинол назначают также при злоупотреблении алкоголем. Дневная доза препарата составляет 500—1000 мг. Побочные явления описаны лишь при применении метилпентинола в дозах, превышающих 1000 мг: тошнота, рвота, сонливость, головокружение, анорексия, диспепсические явления. Препарат вызывает явления кумуляции. При продолжительном употреблении метилпентинола наблюдаются абстинентные делирии.

Фенпробамат. Phenprobamat[1]. Препарат является интерневронным блокатором, обладающим противосудорожными, анальгезирующими, противовоспалительными свойствами, потенциирует также действие наркотических средств. Показания к применению фенпробамата: различные мышечные спазмы психогенного, травматического и воспалительного характера. Дневная доза препарата — от 1200 до 2400 мг. Из побочных явлений при применении фенпробамата наблюдается расслабленность, головная боль, тошнота

Центалун. Centalun [1]. Препарат обладает успокаивающими и гипнотическими свойствами. Центалун применяется при повышенной возбудимости, вегетативной дистонии, нарушениях сна (засыпания) в дозах от 300 до 1500 мг в день. Как побочное явление описана аллергическая тромбоцитопения.

Производные гликоля

Мепробамат. Meprobamate. Препарат употребляется с 1946 г. как мышечный релаксант, является первым транквилизатором, получившим наиболее широкое распространение (с 1954 г.). По фармакодинамическим свойствам мепробамат относится к интерневронным блокаторам, избирательно тормозит полисинаптические рефлексы спинного мозга, не оказывая влияния на моносинаптические. Помимо ограниченного угнетающего действия на лимбическую систему, мепробамат подавляюще влияет на специфические и неспецифические ядра таламуса, воздействуя на таламокортикальные проекционные системы. Транквилизирующий эффект мепробамата доказан не только на основании данных электроэнцефалограммы, но и опытами над обезьянами: при введении им мепробамата у них исчезает агрессивность и страх. Мепробамат существенно не влияет на вегетативную нервную систему и в умеренных дозах не отражается на корковой активности, является антагонистом медикаментов, вызывающих судороги, потенцирует действие снотворных и вызывает умеренную гипотермию. Применение очень высоких доз препарата приводит к гипнотическому эффекту. Показания к применению мепробамата: невротический страх, напряженность и возбуждение, бледно протекающая шизофрения, абстиненции, реактивные депрессии. Мепробамат рекомендуется вводить внутримышечно при белой горячке, а также при предделириозном состоянии. Показаниями к применению мепробамата служат: состояния предоперационного страха и ожидания электрошока, головная боль неврастенического происхождения, малые припадки и миоклонии, мышечные спазмы, состояния напряженности в предменструальном периоде, аллергические расстройства, пирамидное и экстрапирамидное повышение мышечного тонуса, спазмы при тетанусе. Помимо этого, мепробамат в сочетании с нейролептиками используется для поддерживающей терапии при шизофрении. В отличие от классических седативных средств умственная работоспособность при приеме мепробамата снижается мало. Есть данные о положительных результатах, полученных при лечении мепробаматом невродермитов, тиков у детей, характерологических сдвигов. Клиническое действие препарата изучено в Болгарии Ив. Темковым и сотр. (1962). Дневная доза мепробамата — от 600 до 3200 мг (в амбулаторных условиях — до 1200 мг). При лечении психозов рекомендуется парентеральное введение мепробамата: по окончании лечебного курса дозу препарата следует снижать постепенно. Действие препарата наступает за время от 30 минут до 1 часа. Установлено (при самоубийстве), что летальная доза мепробамата составляет 20 г. Побочные явления при применении мепробамата: состояние оглушенности, спутанность сознания, головокружение, атаксия, аллергические реакции, уртикария, эритема, бронхиальные спазмы, идиосинкразия к препарату с летальным исходом, диарея, внешняя офтальмоплегия, тремор, тошнота, рвота, сонливость. Описаны случаи привыкания к препарату, преимущественно у страдающих алкоголизмом: наблюдается эйфория, оглушенность, головокружение, гиперперистальтика, диарея, тремор, недержание мочи, парезы глазных мышц. В этих случаях резкое прекращение приема мепробамата вызывает абстиненцию, сопровождающуюся бессонницей, беспокойством, подавленным настроением, головной болью, рвотой, страхами, атаксией, мышечными судорогами. Помимо этого, резкий обрыв приема мепробамата после длительного употребления его в высоких дозах может вызвать генерализованные эпилептиформные припадки (аналогично продолжительному приему барбитуратов). Мепробамат не следует назначать кормящим матерям. Принимать препарат в сочетании с алкоголем очень опасно. Мепробамат противопоказан при острой алкогольной и барбитуровой интоксикации.

Каризопродол. Carisoprodol [1]. Препарат является интерневронным блокатором, угнетает реакцию пробуждения в электроэнцефалограмме, обладает выраженным антикардиазоловым действием. Показания к применению каризопродола: спазмы поперечнополосатой мускулатуры, грыжи межпозвоночного диска, брахиальгия, люмбальгия, торткиолис, судороги икроножных мышц, пирамидная спастичность. Дневная доза препарата — от 1000 до 2000 мг. Побочные явления: аллергические реакции, сонливость, расслабленность.

Фенагликодол. Phenaglycodal [1]. По фармакодинамическим свойствам и показаниям к применению почти сходен с мепробаматом. Препарат применяется довольно часто при старческой ажитированности. Противосудорожные свойства фенагликодола позволяют использовать этот препарат при лечении больных эпилепсией. В сочетании с нейро- и тимолептиками фенагликодол находит применение и при эндогенных психозах. Препарат усиливает действие барбитуратов, что дает возможность применять его для терапии сном. Дневная доза фенагликодола — до 1000 мг. Противопоказания к применению: острая алкогольная и барбитуровая интоксикация, депрессия.

Разные препараты

Хлорметазон. Chlormethazone [1]. Препарат является интерневронным блокатором, обладает центральным релаксирующим, противосудорожным и умеренно седативным действием. Показания к применению хлорметазола: мышечные спазмы, обусловленные воспалительными процессами, а также травматического и неврогенного генеза. Дневная доза хлорметазола — от 300 до 800 мг. Побочные явления: тошнота, рвота, головокружение, снижение аппетита, диарея, отеки в области голеностопных суставов, аллергические дерматозы, мышечная слабость.

Этиназон. Etinazone [1]. Препарат обладает успокаивающим действием, угнетает сверхвозбужденную ретикулярную формацию. Показания к применению этиназона: повышенная раздражительность и неустойчивость настроения, напряжение в предменструальный период, страхи, нарушение сна. Дневная доза препарата — от 150 до 450 мг. Побочные явления при применении этиназона не установлены.

Промоксолан. Promoxolane[1]. Препарат оказывает умеренно выраженное тормозящее действие на центральную нервную систему, расслабляет поперечнополосатую мускулатуру. Промоксолан применяется преимущественно при состояниях страха, возбуждения после алкогольного опьянения, а также при дисменорее, климактерических жалобах. Дневная доза препарата — около 1 г перорально. Из побочных явлений наблюдаются расстройства функции желудочно-кишечного тракта, сонливость.

Хлорэтиазол. Chlorethiazol [1]. Препарат является производным тиамина, вызывает выраженное гипнотическое и противосудорожное действие. Показания к применению хлорэтиазола: острая алкогольная интоксикация и белая горячка, состояния маниакального возбуждения, эпилептический статус, а также состояния страха, напряженности, бессонница. При тяжелых состояниях возбуждения и белой горячке хлорэтиазол вво-

[1] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*

[1] Широкого применения в психиатрической практике не получил. *Прим. ред.*

дят внутривенно в дозах от 800 до 2000 мг в день; в легких случаях доза составляет от 1000 до 1500 мг per os. К побочным явлениям относятся: кашель, раздражение слизистой носа, диспепсия, эритемы, гипотония, а при внутривенном введении — тромбозы. Хлорэтиазол не следует сочетать с барбитуратами!

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Определение. Психостимуляторы, называемые также психотониками, психоаналептиками, психоэнергетиками, центральными стимуляторами и т. д., являются разнообразными химическими соединениями, общее свойство которых сводится к устранению чувства усталости, т. е. к повышению умственной и физической работоспособности. Препараты эти вызывают подъем настроения, но в сущности им не свойственно антидепрессивное действие. При употреблении психостимуляторов нарушается сон, снижается аппетит.

Наиболее рациональное деление психостимуляторов следующее (по Ив. Темкову и Р. Овчарову).

А. Вещества, действующие посредством адренергических механизмов (амфетамин, метилфенидат и др.).

Б. Вещества, действующие посредством холинергических механизмов или непосредственно на клеточный обмен (центрофеноксин, кофеин, пирититоксин и др.).

К современным психоаналептикам, химически более однородным, чем другие группы психофармакологических препаратов, относятся преимущественно аминосоединения: амфетамины и гетероциклические амины. Основным представителем амфетаминов является фенамин, а гетероциклические амины делятся на два вида: оксацины (прелудин, фенметрапин) и пиперадины (пирадол, метилфенидат).

В группу современных психоаналептиков входят препараты, различные по химическому строению, но сходные по физиологическим особенностям.

1. Оксазолидиновые производные — фенилпсевдогидантоины.
2. Производные наркомфана — реактиван.
3. Сложные эфиры парахлорфеноксиуксусной кислоты — центрофеноксины (люцидрил).
4. Бициклическое соединение, входящее в состав везитана — хлорфенциклан.
5. Бисульфидин пиридоксина — пиритиоксин (энцефабол).

К стимуляторам принадлежат также (здесь не рассматриваются): антихолинэстеразные вещества (прозерин, нивалин), деанол (подобен ацетилхолину), женьшень и др.

По фармакологическим свойствам разграничение психостимуляторов достаточно условно и относительно, так как в основе некоторых проявлений, вызываемых этими медикаментами, вероятно, лежат близкие, если не одинаковые, физиологические и биохимические воздействия. Психостимуляторы характеризуются следующими особенностями:

1) выраженный функциональный (но не биохимический, как у ингибиторов моноаминоксидазы) антагонизм по отношению к резерпину;
2) адренергическое и холинергическое действие;
3) активирующее воздействие на ретикулярную формацию (не все);
4) антикаталептический эффект;
5) большинство стимуляторов обладают симпатикомиметическими свойствами (отсутствующими у кофеина), проявляющимися тахикардией, повышением кровяного давления, усилением обмена веществ);
6) большинство стимуляторов активируют центральную нервную систему: улучшают условнорефлекторную деятельность с преобладанием процесса возбуждения; большие дозы стимуляторов вызывают угнетение условных рефлексов вследствие наступления запредельного торможения; они усиливают двигательную активность и возбудимость, а также готовность к реагированию.
7) уменьшают аппетит.

В отличие от ингибиторов моноаминоксидазы действие психостимуляторов на моноаминоксидазу in vivo слабое и в противоположность ингибиторам моноаминоксидазы стимуляторы имеют выраженное периферическое и центральное симпатикомиметическое действие.

Согласно Delay (1964), у здоровых людей психостимуляторы вызывают следующие эффекты:

1) стимулирование интеллектуальной деятельности, ускорение процесса мышления и речи, гипермнезию;
2) эйфорию, иногда напряженность и беспокойство;
3) усиление активности и временное устранение усталости и астении;
4) стимулирование бодрствования, но иногда за счет нарушения засыпания и даже бессонницы;
5) снижение аппетита.

Описанные явления наступают спустя полчаса после приема 0,005—0,01 фенамина и продолжаются несколько часов. В отдельных случаях за этим следует фаза снижения настроения и работоспособности. Данные исследований показали, что психостимуляторы не увеличивают (сверх возможностей) работоспособность, а лишь восстанавливают утраченную вследствие усталости или подавленного настроения.

Трудно говорить об истинном клиническом эффекте психостимуляторов, так как они не оказывают антипсихотического действия ни на возбужденно-параноидных, ни на депрессивных больных. У последних в отличие от антидепрессантов психостимуляторы вызывают состояния страха. Здоровые люди сначала плохо переносят антидепрессивные препараты, не вызывающие у них подъема настроения, в то время как психостимуляторы придают им бодрость, в особенности наркоманам; следует отметить, что стимуляторы вызывают у здоровых людей ускорение психомоторики, что не всегда сопровождается приятным чувством. При применении антидепрессантов не наблюдаются явления наркомании, в то время как употребление психостимуляторов часто вызывает привыкание к препарату.

Психостимуляторы используются преимущественно в следующих случаях:

1) коматозные состояния после травм и интоксикаций, вызываемых снотворными лекарствами или инсулином; целесообразно применение центрофеноксина (люцидрила);
2) астено-ипохондрически-депрессивные состояния на фоне истощения (если они не вызваны психозом); гипостеническая неврастения (в течение короткого времени); депрессии в стадии выздоровления;
3) аментивный синдром — рекомендуется назначение центрофеноксина; фенамин и антидепрессанты применять противопоказано;
4) нарколепсия — классическое показание к применению амфетамина;
5) непродуктивные шизофренические дефектные состояния с падением энергетического потенциала;
6) состояние подавленности при атеросклерозе мозга; другие психоорганические синдромы, протекающие со сниженной психической активностью;
7) нейролепсия;
8) сонливость, вызванная медикаментами у больных эпилепсией;
9) для снижение аппетита;
10) торпидные олигофрении, задержка развития у детей с органическим заболеванием мозга; описано парадоксальное успокаивающее

действие стимуляторов у повышенно возбудимых детей.

11) постинфекционная астения;
12) гипотония;
13) головокружения;
14) в гериатрии — при вялости, инертности.

Назначение амфетаминов требует предосторожности из-за опасности привыкания к препарату, в особенности у лиц с известным предрасположением к наркомании. Врач, рекомендующий стимуляторы, должен предварительно познакомиться со структурой личности больного. Ежедневное употребление амфетамина при усталости и подавленном (непсихотическом) настроении — неблагоразумно и вредно; это может привести либо к привыканию к препарату, либо, что бывает чаще, к абсолютному физическому и психическому истощению. Г. Я. Авруцкий подчеркивает, что в некоторых странах (США) широко рекламируемая свободная торговля этими препаратами привела к появлению у огромного числа лиц, злоупотребляющих амфетаминами, состояния зависимости от них.

Основные противопоказания к применению амфетаминов: гипертоническая болезнь, органические сердечно-сосудистые заболевания, прогрессирующий атеросклероз.

При употреблении амфетаминов наблюдаются расстройства сна, психомоторное возбуждение, тремор, повышенная потливость. Необходимо следить за тем, чтобы не было резкого снижения веса тела. О побочных явлениях в результате острой интоксикации, вызывемой амфетаминами, сказано в соответствующей главе книги.

Амфетамин. Amphetamin. Существенным фармакодинамическим свойством препарата является сильно выраженное адреномиметическое действие. Амфетамин — антагонист снотворных веществ, усиливает процессы возбуждения, вызывает мидриаз, повышение артериального давления, тахикардию и тахипноэ. Препарат уменьшает чувство усталости, улучшает настроение, усиливает способность к сосредоточению внимания, устраняет сонливость. Амфетамин относится к сильнодействующим аналептикам и употребляется преимущественно с целью повышения умственной и физической работоспособности, временного преодоления усталости (что служит причиной злоупотребления препаратом). В сущности амфетамин лишь мобилизует резервные силы организма, не устраняя необходимости в отдыхе. Препарат применяется при отравлении наркотиками, алкоголем и морфином, а также при энурезе, депрессии, аллергических заболеваниях, гипотонии, склонности к коллаптоидным состояниям, а также для ограничения аппетита. Дневная доза амфетамина — от 5 до 10 мг, прием утром и в обед. Действие препарата наступает быстро, выделяется из организма медленно. Побочные явления, вызываемые амфетамином: состояния страха, тремор, головная боль, бессонница, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея. Примерно в 10% случаев наблюдается «парадоксальная подавленность», проявляющаяся в резком снижении работоспособности. При длительном употреблении амфетамина встречаются случаи делирия и шизофреноподобных психозов. Препарат не следует принимать дольше 3 месяцев во избежание привыкания к нему. Противопоказания к применению амфетамина: шизофрения, гипертония, состояния психического возбуждения, старческий возраст, атеросклероз, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения функции печени, тиреотоксикоз, стенокардия [1].

Метамфетамин. Methamphetamin. По фармакодинамическим свойствам и показаниям сходен с амфетамином. Дневная доза метамфетамина — от 6 до 15 мг. Побочные явления такие же, как при применении амфетамина, но следует иметь в виду возможность возникновения мерцательной тахикардии.

Метилфенидат. Methylphenidat [2]. Препарат является производным дифенилметана. Метилфенидат — центральный стимулятор, оказывающий кофеиноподобное действие, проявляющееся облегчением течения ассоциаций и улучшением координации движений. Метилфенидат относится к антагонистам резерпина. Показания к применению метилфенидата: реактивные инволюционные депрессии [1], нарколепсия, нейролептическая слабость и сонливость, снижение способности к сосредоточению внимания при атеросклерозе, паркинсонизм, алкогольные и барбитуровые интоксикации. Иногда наблюдается парадоксальная реакция — улучшение сна. Дневная доза метилфенидата — от 20 до 40 мг, в амбулаторных условиях дозу следует уменьшить вдвое. Метилфенидат не рекомендуется назначать во вторую половину дня. Внутривенно препарат вводят медленно. По сравнению с амфетамином побочные явления при применении метилфенидата выражены слабее. По противопоказаниям к применению метилфенидат аналогичен амфетамину. В состав комбинированного препарата серпантонила входит метилфенидат в сочетании с резерпином.

Пипрадол. Pipradol [2]. Препарат является производным дифенилметана, изомер транквилизатора азациклонола. Пипрадол — центральный стимулятор, антагонист барбитуратов, анальгетик. Усиливает двигательную активность, не оказывает влияния на адренореактивные системы (не повышает артериального давления). По показаниям к применению пипрадол наиболее сходен с амфетамином. Пипрадол применяется преимущественно при реактивных и инволюционных депрессиях [3], эмоционально-волевом обеднении после шизофренического процесса. Д. Д. Федотов и сотр. рекомендуют пипрадол для лечения депрессивных и астенических состояний во время ремиссий при вяло текущей и некоторых вариантах простой формы шизофрении. Г. Я. Авруцкий находит, что пипрадол терапевтически эффективен для устранения побочных явлений, возникающих при лечении депрессивных состояний аминазином и резерпином. Нейролептическая сонливость, вялый эмоциональный тонус, истощение в старческом возрасте, блефароспазм, тики лицевых мышц, спазмы дыхательной мускулатуры также являются важными показаниями к применению пипрадола. Препарат этот уменьшает побочные явления, вызываемые противосудорожными препаратами. Дневная доза пипрадола — от 3 до 15 мг. Не назначать препарат вечером [4]. Действие пипрадола наступает через 1—2 дня. Побочные явления: тошнота, бледность, тахикардия, страхи, бессонница, макулезные сыпи, галлюцинаторно-параноидные синдромы, обострение шизофренических процессов. Существует опасность привыкания к препарату, но пипрадол менее вреден, чем амфетамин. Противопоказания такие же, как при применении амфетамина.

Прелудин. Preludin, Phenmetrazin. Центрально-стимулирующие свойства препарата подобны амфетамину, но более слабо выражены; влияние на сердечно-сосудистую систему оказалось также более слабым. Прелудин подавляет потребность в еде. Показания к применению прелудина: депрессивные колебания настроения, церебрастения, вегетативная неустойчивость, период реконвалесценции. Из побочных явлений наблюдается головная боль, сердцебиение, потливость, коллапс, головокружение, бессонница, беспокойство, тремор. Описаны случаи привыкания к препарату (наркомания); при этом отмечались параноидно-галлюцинаторные и делириозные картины.

Эфедрин. Ephedrin. Несмотря на то что по химическим и фармакодинамическим свойствам эфедрин принадлежит к этой группе препаратов, он не нашел широкого применения в психофармакологии.

Помолин. Pomolin. По фармакодинамическим особенностям помолин сходен с описанными выше психостимуляторами, но в отличие от них не подавляет аппетит. Показания к применению помолина: состояния усталости и истощения, период реконвалесценции после операций, легкие формы депрессий, чувствительность к колебаниям атмосферного давления. Дневная доза препарата — от 20 до 60 мг. При применении помолина возможно нарушение засыпания; другие побочные явления не наблюдались.

Пропилгекседрин. Prophylhexedrin. По химическому строению пропилгекседрин отличается от метамфетамина лишь тем, что его бензоловое ядро насыщено водородом. По фармакодинамическим свойствам препарат является легким центральным стимулятором. Показания к применению пропилгекседрина: состояния усталости и истощения, депрессии, сниженная работоспособность, несахарный диабет. Дневная доза пропилгекседрина — от 25 до 75 мг. Побочные явления при применении препарата незначительные; случаи привыкания к пропилгекседрину не описаны.

Центрофеноксин. Centrophenoxin. Препарат обладает свойствами центрального стимулятора и является «регулятором обмена» в центральных, периферических и вегетативных невронах. Центрофеноксин оказывает также регулирующее воздействие на

[1] В нашей стране амфетамин почти полностью перестал применяться в лечебной практике в связи с опасностью привыкания. *Прим. ред.*

[2] В СССР известен под названиями «меридил», «центедрин». *Прим. ред.*

[1] Согласно клиническому опыту при инволюционных депрессиях метилфенидат не показан. Основной круг его применения — состояния, протекающие с преобладанием вялости, заторможенности. Антидепрессивным действием препарат, как и другие психотоники, не обладает. *Прим. ред.*

[2] В СССР известен под названием «пиридрол». *Прим. ред.*

[3] См. примечание к метилфенидату.

[4] Общее правило для психотоников. *Прим. ред.*

гипоталамо-гипофизарную систему, которая нормализует деятельность желез внутренней секреции (В. Петков). Показания к применению центрофеноксина очень широкие (полностью не уточнены): коматозные и тяжелые шоковые состояния в травматологической практике, органические психосиндромы с нарушением сознания, белая горячка, энцефалопатии, задержка психического развития, депрессии, аментивные синдромы, эпилептическая деградация личности, нейролептическая сонливость, шизофрения с явлениями аутизма, старческая адинамия, паркинсонизм, а также невриты и нарушения сердечного ритма. Результаты нашего опыта (Ив. Темков, М. Бояджиева, А. Жабленски, 1963) подтвердили, что центрофеноксин оказывает более эффективное действие при депрессиях органического происхождения, при неврастении с преобладанием симптомов вегетативно-соматического характера, а также при помрачении сознания. Дневная доза препарата — от 400 до 1000 мг, в амбулаторных условиях — до $^2/_3$ этой дозы. Клинический эффект центрофеноксина наступает через 1—2 недели. Из побочных явлений, вызываемых препаратом, наблюдаются редкие случаи нарушения сна, увеличение эритропоэза, состояния возбуждения. Противопоказания к применению центрофеноксина не известны. Центрофеноксин можно сочетать с нейролептиками, барбитуратами и противосудорожными средствами.

Каптагон. Captagon. Препарат относится к легким центральным стимуляторам, дает слабые периферические эффекты. Показания к применению каптагона: состояния усталости и истощения, сниженная работоспособность, нарушение способности к сосредоточению внимания, а также реактивные депрессии, период реконвалесценции, состояние инертности у стариков. Дневная доза препарата — от 100 до 200 мг. Побочные явления: головная боль, головокружение, экстрасистолии, привыкание к препарату. Каптагон не следует принимать вечером! Препарат можно сочетать с нейролептиками для смягчения отрицательных компонентов нейролепсии. По противопоказаниям к применению каптагон сходен с амфетамином.

Пиритиоксин. Pyrithioxin. Препарат является центральным стимулятором, который называют также нейростабилизирующим фармаконом благодаря его воздействию на ретикулярную формацию. Показания к применению пиритиоксина: нарушения ритма бодрствования и сна, ослабление памяти в пожилом возрасте, нарушения поведения у детей с органическим поражением центральной нервной системы и у пациентов в старческом возрасте, а также состояния психотической спутанности, алкогольные энцефалопатии. Дневная доза препарата — от 300 до 600 мг. Действие пиритиоксина наступает за время от 1 до 3 недель. Из побочных явлений при применении пиритиоксина наблюдается: раздражительность, рассеянность, страхи, беспокойство, нарушение засыпания. Пиритиоксин противопоказан при состояниях возбуждения и беспокойства.

Апонеурон. Aponeuron. Препарат принадлежит к группе амфетамина, но имеет ацетонитриловую структуру. Показания к применению апонеурона: депрессии, сопровождающиеся заторможенностью, неврозы, вегетативные дистонии, навязчивости, фобии, психогенно обусловленная импотенция, состояния интоксикации при злоупотреблении наркотиками, ожирение (для подавления чувства голода), гипотония, снижение личности по органическому типу.

Дневная доза препарата — от 10 до 30 мг. При импотенции рекомендуется принимать апонеурон до 60 мг в день, постепенно увеличивая дозу. По противопоказаниям и побочным явлениям сходен с амфетамином.

ПСИХОДИЭЛЕПТИКИ

Психодиэлептики определяются как вещества, которые могут вызывать преходящие психические расстройства психотической природы (Müller). В эту группу входят весьма различные по химическому строению препараты. За последние годы клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что так называемые диэлептики (Delay) можно на основе их химической структуры и механизмов действия разделить на две группы.

К первой группе принадлежат психотомиметически действующие производные индола. Препараты эти вызывают у здоровых людей психотические синдромы, существенно не нарушая сознания (так называемые шизофреноподобные картины). Наиболее распространенным из этой группы препаратов, называемых также галлюциногенами, эйдетиками, фантастиками, психотомиметиками, является диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД-25). Сюда относятся мескалин, псилоцибин и производные триптамина.

Другая группа состоит из веществ, вызывающих, помимо разнообразной психотической симптоматики, значительные нарушения сознания, на фоне которых разыгрывается делириозно-аментивная симптоматика продуктивного характера. В эту группу входит значительное число холинолитиков: атропин, скополамин, дитран, гекскамид, NH 4849 (Bayer) и др.

Мы рассмотрим препараты первой группы, являющиеся истинными галлюциногенами. Считается, что вещество относится к галлюциногенам, если оно провоцирует психозы, не оказывая существенного воздействия на другие физиологические функции. В этом свете вторая группа веществ, как и ряд других препаратов, например некоторые тяжелые металлы, глюкозиды, влияющие на сердечную деятельность, а также противомалярийные средства, седативные и др., вызывающие интоксикационные психозы, не считаются галлюциногенами в узком смысле слова.

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД-25). Препарат синтезирован Stoll и Hoffmann в 1938 г. из алкалоидов спорыньи. Психотомиметический эффект ЛСД-25 был обнаружен случайно Hoffmann в 1943 г.; первые исследования галлюциногенного действия препарата опубликованы Stoll в 1947 г. (цит. по Leuner). В минимальных дозах — от 1 до 2 γ на 1 кг веса — ЛСД-25 вызывает у здоровых людей разнообразные психические нарушения: преимущественно зрительные обманы восприятия — иллюзии, галлюцинации, нарушения сенсорного синтеза. В картине этого искусственно вызванного психоза, иначе говоря «модели» его, наблюдаются симптомы нейро-вегетативного характера: головокружение, головная боль, мидриаз, тахикардия, повышенная потливость, тремор век и пальцев рук. Иногда возникает болезненная поллакиурия, неуверенность походки, повышение артериального давления и др.

Вегетативные проявления наступают в период от 30 минут до 1 часа с момента введения ЛСД-25 (при внутривенном введении быстрее), а спустя 1—2 часа возникают и психические нарушения, достигающие максимальной выраженности в течение третьего часа. Отзвучание психоза происходит спонтанно через 6—8 часов. При необходимости психоз можно купировать хлорпромазином или азациклонолом. Из организма ЛСД-25 выделяется быстро. При пероральном приеме выделение препарата из организма происходит через 2—4 часа, при внутривенном введении — через несколько минут, а при люмбальном — тотчас.

Шизофреноподобный характер психических реакций, вызываемых ЛСД-25, позволяет использовать их как модель для изучения некоторых сторон клиники и патофизиологии шизофрении. Благодаря свойству препарата вызывать гипермнезию он применяется при лечении неврозов (так называемый психолиз), а также при лечении шизофрении — преимущественно для преодоления мутизма или для целенаправленного активирования хронических непродуктивных форм шизофрении. Ив. Темков и сотр. разработали ЛСД-тесты как вспомогательный метод для установления дифференциального диагноза между шизофренией и шизофреноподобными психозами психогенного происхождения, а также для выявления симуляции психического заболевания в судебно-психиатрической практике. Подробнее эти проблемы рассматриваются в соответствующей главе данной книги[1].

Моноэтиламид лизергиновой кислоты (МЛК). Предполагается, что уменьшение этиловых групп ослабляет галлюциногенное действие препарата и на передний план выступают такие симптомы, как апатия, адинамия и абулия. Моноэтиламид, вводимый подкожно или внутривенно в дозах от 0.25 до 0,75 мг, вызывает психоз, длящийся 2—6 часов. При этом в клинической картине в отличие от ЛСД-25 преобладает состояние вялости, безразличия, физическая слабость и сонливость, но сон не наступает. Речь и темп мышления замедлены, память нарушена. Наблюдаются и кататонические явления. Очень редко возникают иллюзии и галлюцинации, но в отличие от ЛСД-25 они более однообразны и меньше зависят от особенностей личности. У больных появляется дереализация и деперсонализация; отмечается тошнота, слюнотечение, потливость, головокружение, затрудненное или ускоренное дыхание, дрожание конечностей, тахикардия, повышение артериального давления и реже расширение зрачков.

Для лечебных целей МЛК почти не применяется, но, по литературным сообщениям, известно, что препарат этот оказывает благотворное влияние на возбужденных больных эпилепсией и олигофренией.

---

[1] Применение у людей ЛСД-25, как и других психотомиметиков, в нашей стране запрещено. *Прим. ред.*

Псилоцибин. Psilocybin. Препарат выделен из «священного» мексиканского гриба Psylocybe mexicana Heim, который индейцы использовали для религиозных обрядов и для того, чтобы вызывать эйфорическое состояние. Идентифицирован и синтезирован Hoffmann. Это вещество — единственное производное индола, содержащее фосфор, являющийся стабилизатором псилоцибина. Галлюциногенные свойства псилоцибина почти в 100 раз слабее, чем у ЛСД-25, поэтому для получения экспериментального психоза необходимы более высокие дозы препарата. Введение 6 мг псилоцибина per os, сублингвально, подкожно или внутримышечно вызывает у здоровых людей усиление яркости восприятий, предметы «приходят в движение». Иллюзии и галлюцинации ярки, подвижны и приятны. Наблюдается гиперакузия. По показаниям к применению псилоцибин сходен с ЛСД-25. Гипермнезия выражена слабее. У больных шизофренией психические изменения менее выражены, чем у здоровых. Обострение симптомов наблюдалось лишь в свежих случаях. Побочные явления при применении псилоцибина такие же, как при назначении ЛСД-25, но в более слабой степени.

Мескалин. Meskalin. Алкалоид, выделенный из кактуса Anhakinium Lewinii, произрастающего в высоких горах Мексики, Техаса и Перу. Растение описано Lewin в 1886 г., активное вещество выделено Heffte в 1894 г. Индейцы издавна употребляли его как средство для опьянения. В психопатологическом отношении препарат изучен Beringer (1927). Получен также синтетический мескалин. Галлюцинаторный эффект этого вещества выражен в 10 000 раз слабее, чем у ЛСД-25, что связано с наличием метоксильных групп в его молекуле. Действие мескалина наступает спустя 30 минут. Наблюдается тошнота, боязливость, недомогание, неутолимый голод, расширение зрачков, бради- или тахикардия, потливость, слезоточивость, гремор. Через некоторое время возникает и психоз. Зрительные восприятия нарушаются: цвета приобретают особую яркость и выходят за рамки предметов («как в плохой репродукции»), предметы кажутся более рельефными, лица — более выразительными, движения — театральными. Описанные нарушения переходят в зрительные иллюзии и истинные галлюцинации — красочные, подвижные и изменчивые. Слуховые восприятия нарушаются реже, изменяется качество звуков. Слуховые иллюзии и галлюцинации могут вылиться в сложные мелодии. Изменяются тактильные и вкусовые ощущения, а также качество запахов. Восприятие времени то убыстряется, то замедляется. Возникают синестезии. Мескалин вызывает нарушение восприятия схемы и веса собственного тела. Мышление затруднено, темп его замедлен вплоть до обрывов мыслей. Настроение эйфорическое, однако ясность сознания сохраняется. Описаны состояния раздвоения личности. Психотические явления продолжаются около 12 часов (если их не купировать хлорпромазином). Мескалин применяется при неврозах для облегчения психотерапии и при шизофрении с целью активирования процесса. Доза мескалина — 0,5 мл внутривенно; через час вводят 50 мг хлорпромазина с последующим введением мескалина. Эту процедуру повторяют 10—15 раз. Препарат выделяется из организма быстро.

Буфотенин. Bufotenin. Препарат является производным триптамина, выделяется из семян дерева, растущего вдоль реки Ориноко. В дозе 1 мг/кг вызывает яркие, подвижные, театральные зрительные иллюзии и галлюцинации, дереализацию, усиление двигательной активности.

Марихуана. Marihuana. Гашиш. Алкалоид, добываемый из индийской конопли Canabis sativa L. var. Indica, которая выращивается преимущественно в Бенгалии. Индусы и китайцы с древних времен употребляли гашиш как средство для опьянения. Французский психиатр Morean de Tours тщательно изучил этот препарат и результаты наблюдений и самонаблюдения опубликовал в своем замечательном труде «О гашише и душевной болезни» (1845). Известны также литературные произведения G. de Newal и Ch. Baudelaire «Искусственный рай» (1872). Особенно ценные описания самонаблюдения при употреблении гашиша находятся в трудах Th. Gautier «Клуб гашишстов» (1843). В малых дозах гашиш оказывает седативное действие, в особенности на желудочно-кишечный симпатикус, а в больших дозах вызывает психоз, сопровождающийся эйфорией и приятными, красочными галлюцинациями. Систематическое употребление гашиша приводит к наркомании и деградации личности.

Фенилциклидин. Phenylcyclidin. По химической структуре резко отличается от группы диэлептиков, описанных выше. Фармакодинамически фенилциклидин действует избирательно на зрительный бугор и межуточный мозг. Препарат вызывает ускорение процесса мышления; применяется и в качестве анальгетика. Доза фенилциклидина — от 5 до 10 мг. Психические нарушения наступают примерно через 45 минут после приема препарата. Фенилциклидин вызывает спутанность сознания и каталепсию.

* * *

После подробного описания отдельных груп психофармакологических препаратов особенно полезно ознакомиться с табл. 7 (модифицированной по Gross и Kaltenbäck), которая помогает легче ориентироваться в сложных соотношениях между клиническим эффектом, фармакодинамикой и химической структурой различных лекарственных веществ.

Таблица 7

Клинический эффект	Фармакодинамика	Химическое строение
Нейролептический Анксиолитический Галлюцинолитический Антипсихотический	Центральные седативно-затормаживающие свойства Освобождают МАО	Фенотиазины Азафенотиазины Тиоксантены Бутирофеноны Резерпин Бензохинолитин
Антидепрессивный	Антагонисты резерпина Антикаталептическое действие	Трициклические тимолептики
Тимеретический	Ингибиторы МАО	Гидразиновые и негидразиновые
Транквилизирующий	Успокаивающее влияние на вегетативную нервную систему	Бициклические соединения (дифенилметаны)
Психостимулирующий	Центральное возбуждение	Амфетамины, гетероциклические амины

ПЕРЕХОДНЫЕ ФОРМЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Выше говорилось о том, что разделение отдельных групп психотропных средств на нейролептики, тимолептики, транквилизаторы и т. п. для большего удобства и соответствующего применения их в клинической практике получило признание. Это деление произведено на основе фармакологически-терапевтических свойств этих препаратов. Однако клиническая практика показала, что с лечебной точки зрения четкой границы между отдельными группами психотропных средств провести нельзя и что это деление, будучи правильным, в большой степени является условным и содержит ряд исключений.

Так, любой типичный представитель химического соединения с определенным профилем действия очень часто окружен «созвездием» сходных с ним препаратов, терапевтические особенности которых нередко близки по своим свойствам к препаратам соседней группы и даже идентичны с ними. Тенденция к переходам от одной основной группы психофармакологических средств к другой наблюдается как в фармакодинамическом, так и в клинико-терапевтическом отношении.

Наиболее известные и важные для практики переходные формы препаратов находятся в зоне, связывающей нейролептики с тимолептиками. Характерными представителями такой группы медикаментов являются левомепромазин, хлорпротиксен и тиоридазин. В больших дозах эти препараты оказывают нейролептическое действие, а в малых — проявляют антидепрессивные свойства, особенно когда прицельной симптоматикой являются состояния страха, ажитированности, суицидальные тенденции.

Эти факты указывают на то, что так называемые трициклические психофармакологические средства нельзя резко разграничивать на антидепрессивные и нейролептические медикаменты. О невозможности

абсолютного разграничения этих групп и наличии переходов из одной группы в другую говорят и наблюдения, подтверждающие тимолептический эффект нейролептиков в тех случаях, когда тормозящее действие последних на экстрапирамидную нервную систему ослабляется или устраняется соответствующими медикаментами. Так, Náhunek сочетанием перфеназина и паркопана (холинолитический препарат) получил удовлетворительные лечебные результаты при депрессии, в то время как известно, что перфеназин, применяемый отдельно, углубляет депрессивные состояния.

Эти факты, как и ряд других наблюдений, например наличие нейролептических компонентов в действии некоторых типолептиков (амитриптилин) или появление их при высоких дозах имипрамина (Kuhn, 1964), дали серьезное основание Delay и Cornu признать существование большой группы препаратов, называемых психолептиками, куда входят как нейролептики, так и тимолептики.

Как правило, истинные транквилизаторы не обладают антипсихотическим эффектом. Тем не менее это трудно утверждать категорически, хотя отдельные представители транквилизаторов, применяемые в больших дозах, полностью лишены терапевтического воздействия при некоторых психотических состояниях. Многие авторы считают, что хлордиазепоксид оказывает также антипсихотический эффект, поэтому он может занять переходное положение между нейролептиками и транквилизаторами. Такое действие хлордиазепоксида, выраженное в слабой или умеренной степени, можно сравнить с соответствующим эффектом слабых нейролептиков. Другие авторы (Г. Я. Авруцкий) на основании собственного опыта пришли к выводу, что независимо от величины доз и продолжительности лечения этот транквилизатор не дает истинного терапевтического эффекта при шизофрении, что ставит его действие как нейролептика под вопрос. Переходным препаратом можно также считать азациклонол, который обладает определенным антигаллюцинаторным действием.

Существуют препараты, имеющие свойства обратного порядка. Известно, что некоторые из слабых нейролептиков (в том числе средние и сильные в очень малых дозах) обладают несомненными транквилизирующими свойствами и с успехом применяются при тех же показаниях, что и транквилизаторы.

В ряде отношений общность свойств психостимуляторов и психодиэлептиков не подлежит сомнению. Хорошо известно, что амфетамин вызывает психотические состояния, в особенности при хроническом злоупотреблении препаратом (Panse и Klages). Вместе с тем мескалин, типичный представитель психодиэлептиков, по химическому строению весьма близок к адреналину, общность которого с амфетамином установлена.

Известны также и некоторые общие свойства антидепрессантов и психостимуляторов, сближающие их. Так, центрофеноксин не без основания включен в группу психостимуляторов; в то же время получены благоприятные результаты при лечении данным препаратом депрессивных состояний. Тимеретики (ингибиторы моноаминоксидазы), характерным свойством которых является активация жизненных функций, приближаются к психостимуляторам. Яркий пример тому — метилфенидат.

Vinar, тщательно изучив сходство и различие между тимолептиками и стимуляторами, установил, что в хроническом опыте обе группы

медикаментов стимулируют у больных жизненные импульсы и психомоторику.

Существует также сходство между антидепрессантами и психодиэлептиками, которое преимущественно проявляется в клинико-терапевтическом отношении. Психотогенные свойства антидепрессантов обнаруживаются в их хорошо известной способности вызывать в определенных условиях делириозные состояния.

Многие мощные нейролептики, теряя свой затормаживающий эффект, приобретают активирующе-стимулирующие свойства. Особенно характерен в этом отношении препарат флуфеназин. Эти свойства также присущи тиопроперазину и бутирилперазину.

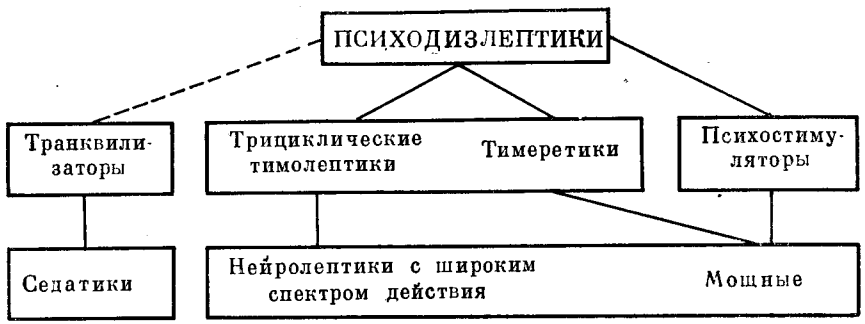


Рис. 10. Объяснение в тексте.

Некоторые транквилизаторы, обладающие атропиноподобными свойствами, могут вызывать кратковременные обратимые психотические состояния. Группа чешских исследователей установила, что бициклический препарат бенактизин вызывает делирий, чрезвычайно сходный с атропиновым делирием. Психоз длится от 4 до 12 часов.

Переходы между некоторыми транквилизаторами и классическими гипноседативными средствами очень хорошо изучены и широко используются в практике. Попытка наглядного изображения переходов от одной основной группы психофармакологических средств к другой представлена на рис. 10.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бурное развитие синтетической химии и значительные успехи в области синтеза лекарственных средств поставили большие исследовательские задачи перед фармакологами и требуют постоянного сотрудничества между химиками-синтетиками, фармакологами и клиницистами. Такая координированная деятельность позволяет из тысячи химически синтезированных веществ исследовать и утвердить в качестве лекарства единичные препараты.

Как подчеркивает Janssen, из тысячи синтезированных соединений с возможным психофармакологическим действием около 500 обнаружили в экспериментальных условиях нейролептическую активность, 300 из них были изучены в клинических условиях и лишь 50 выдержали проверку в клинической практике и были утверждены в качестве медикаментов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ [1]

Психофармакологические средства на экспериментальной стадии проверки таят много неизвестного. Особенности этих исследований в значительной мере связаны с недостаточным знанием патогенеза психических заболеваний, следовательно, и механизма действия различных фармакологических средств. Модели различных психических состояний, с которыми мы имеем дело, являются аналогами весьма отдаленными и часто далеко не точными. Это обязывает к использованию шкалы тестов. В конечном счете клиническая проверка остается решающим моментом в характеристике изучаемых фармакологических средств. Все же следует отметить, что накопленные данные исследований на экспериментальных моделях и сопоставление этих данных с клиническими результатами дают известную возможность для научно обоснованного предположения о том, что данная химическая субстанция окажется активной как психофармакологическое средство и что в клинике она будет иметь преимущественно затормаживающее, психоаналептическое или антидепрессивное действие.

Janssen и сотр. (1965) отмечают, что исследования нейролептического действия на животных показательны и для клинического эффекта. Так, если в процессе экспериментального исследования два препарата обнаруживают сходный спектр действия, то при их клиническом применении следует ожидать одинаковые эффекты. Для терапевтического прогноза приходят на помощь некоторые закономерности между химической структурой и фармакодинамикой, указывающие пути создания новых лекарств в этой области.

Исследование любого химического соединения (возможного лекарственного средства) предполагает несколько этапов. На первом этапе химическое соединение исследуют методами, которые ориентировочно освещают его фармакологическую активность. Такое ориентировочное исследование носит название «скрининг» (screening), т. е. «просеивание», термин, получивший широкое распространение. Вещества, прошедшие «скрининг», подвергаются тщательному исследованию в зависимости от первоначальных данных. Кроме использования специальных методов, применяют методы для определения общей фармакологической и токсикологической характеристики: влияние этих веществ на основные и жизненно важные системы, токсическое воздействие при применении в острых и хронических опытах, соотношение между терапевтически эффективной и токсической дозой и т. д. После того как установлена фармакологическая активность, новое возможное лекарственное средство подвергают клинической проверке, в результате которой с достаточной достоверностью данный препарат может быть утвержден или отвергнут. Тщательная клиническая проверка должна определить дозировку, показания и сопутствующие явления, а также уточнить экспериментальные данные о фармакологической активности препарата, характере его резорбтивного действия, метаболизме и выделении вещества из организма.

Начальный этап исследования

Начальный этап исследования предполагаемых психотропных средств должен установить, возбуждающее или тормозящее действие оказывает данное вещество на центральную нервную систему. В процессе этого предварительного исследования следует обратить особое внимание на общее поведение подопытного животного, на его реакции на различные раздражители. Так, стимуляторы центральной нервной системы типа амфетаминов вызывают усиление двигательной активности, повышение реактивности, экзофтальм, шерсть становится дыбом

[1] Глава «Экспериментальные методы» написана доцентом Р. Овчаровым.

Центральные холиномиметики также вызывают двигательную активность и вегетативные нарушения: учащенная дефекация, саливация и др. Средства, оказывающие тормозящее действие на центральную нервную систему (седативные, гипнотики, нейролептики), уменьшают двигательную активность вплоть до полной заторможенности, сна и наркотического состояния. Классические седативные средства в более высоких дозах вызывают наркоз, т. е. полностью угнетают стато-клинические рефлексы, в результате чего животные ложатся на спину. Нейролептики, подавляя двигательную активность, приводят подопытное животное в так называемое каталептическое состояние. В больших дозах нейролептики оказывают снотворное действие без наркотического эффекта. Транквилизаторы также угнетают двигательную активность, нередко наблюдаются некоординированные движения, наступает сон, не переходящий в наркотический. Транквилизаторы не вызывают каталепсии. Антидепрессанты в начальном периоде либо не оказывают особого влияния на двигательную активность, либо активируют ее, но позднее обычно наступает угнетение двигательной активности. Несмотря на то что антидепрессантам присуще тормозящее действие на моторику, у подопытных животных сохраняется и даже усиливается рефлекторная деятельность по отношению к тактильным и болевым раздражениям.

На начальном этапе, цель которого — ориентировка в свойствах исследуемого соединения, используют «наркотический тест». После того как подопытным животным (чаще всего это мыши и крысы) инъецируют исследуемое вещество, вводят тот или иной препарат, оказывающий наркотическое действие: гексабарбитал (эвипан-натрий), фенобарбитал, этиловый алкоголь и др. Прослеживают степень наркотического действия: подопытное животное заснуло в выпрямленном положении, лежа на боку, на спине, продолжительность его сна. Стимуляторы нервной системы вызывают антинаркотическое действие, сон становится более поверхностным и кратковременным либо наступает бессонница. Антидепрессанты в известной мере потенцируют наркотический эффект. Нейролептики, транквилизаторы и седативные средства отчетливо усиливают наркотические свойства наркотиков. Эти исследования уже на начальном этапе позволяют выделить некоторые характерные элементы фармакодинамики химического вещества и правильно наметить линию дальнейших исследований.

Этап целенаправленного нейрофармакологического исследования (нейрофакологический скрининг)

После того как установлено, что данное вещество обладает психотропной активностью, оно подвергается специальному исследованию, которое с известной вероятностью может определить его возможный клинический эффект. Были разработаны методы, которые в комплексе могут предоставить более достоверные лабораторные данные.

А. Поведенческие реакции. Поведение животных и изменение его под влиянием лекарственных средств исследуют как в естественных условиях, так и в искусственно созданной среде.

1. Ориентировочный рефлекс. Животное, оказавшееся в новой обстановке, начинает ее исследовать. Изучение ориентировочного рефлекса животного производят различными методами: при помощи лабиринта, сообщающихся между собой камер, плоскостей с отверстиями и др.

В то время как классические седативные и гипнотические средства подавляют ориентировочную активность животного, нейролептики и транквилизаторы в малых дозах ее активируют, в больших же дозах оказывают угнетающее действие. Эта активация должна снять у животного страх перед неизвестностью, после чего оно более свободно исследует незнакомую обстановку. Физиологическое объяснение этого следует искать в угнетении биологической отрицательной реакции. В связи с этим представляет интерес тот факт, что амфетамин и другие стимуляторы центральной нервной системы, которые, как правило, усиливают двигательную активность, при определенных дозах угнетают ориентировочный рефлекс. Угнетение ориентировочного рефлекса амфетамином можно устранить, если одновременно дать животному и нейролептик. Это доказывает, что препарат возвращает животное к его естественному психическому состоянию с присущим этому животному страхом перед неизвестным, активирует его защитные реакции, связанные с адренергическими механизмами. В тех случаях, когда большие дозы амфетамина усиливают двигательную активность, активируется и ориентировочный рефлекс (Boissier). Повышенная двигательная ориентировочная реакция подавляется резерпином и нейролептиками. Транквилизаторы (мепробамат) угнетают ориентировочную реакцию незначительно, в тех случаях, когда нарушена двигательная активность (Borsy et al., Barger).

Антидепрессанты типа ингибиторов моноаминоксидазы особого эффекта не дают. Однако они, как и трициклические антидепрессанты, могут устранять угнетающее действие нейролептиков.

2. *Двигательная активность в знакомой обстановке.* Регистрация двигательной активности подопытного животного в течение определенного периода (8 часов, 24 часа) называется актографией. При регистрации двигательной активности животного необходимо обратить особое внимание на стандартность опыта. Некоторые грызуны, такие, как мыши и крысы, в ночное время проявляют повышенную двигательную активность (В. Петков и сотр.). При низкой температуре окружающей среды двигательная активность также повышается. Нейролептики и седативные препараты подавляют двигательную активность, в то время как стимуляторы ее повышают. В больших дозах стимуляторы могут вызвать стереотипные и клонически-тонические судороги. Антидепрессанты снимают эффект действия резерпина и повышают двигательную активность животных. В то время как ингибиторы моноаминоксидазы не оказывают влияния на общее поведение животных, трициклические антидепрессанты обладают седативным эффектом.

3. *Условные рефлексы.* Значительное место в исследовании психофармакологических средств занимают методы условных рефлексов. Животных приучают реагировать на определенный нейтральный сигнал в сочетании с биологически важным для животного раздражителем, вызывающим ту или иную реакцию — пищевую, оборонительную и др. Здесь используют как классические методики И. П. Павлова, так и многие другие модификации (Л. И. Котляревский и др.). Прослеживают латентный период условных рефлексов (время от подачи условного сигнала до появления реакции), дифференцировку, быстроту образования условных рефлексов и др.

Нейролептики удлиняют латентный период и улучшают дифференцировку, а в больших дозах подавляют условнорефлекторную деятельность. Угнетение условнорефлекторной деятельности не сопровождается изменением безусловных рефлексов, что является специфическим признаком для нейролептиков. Транквилизаторы не изменяют сколько-нибудь значительно условно-рефлекторную деятельность, но если нарушения и возникают, то это объясняется либо целенаправленным воздействием (созданием экспериментального невроза), либо случайными причинами, возникшими в ходе исследования; они могут оказывать корригирующее воздействие. Стимуляторы центральной нервной системы укорачивают латентный период условных рефлексов, а в больших дозах нарушают дифференцировку.

4. Метод стереотипного самовозбуждения. Крысу с электродами, имплантированными в гипоталамус, помещают в камеру, в которой находится еще один электрод. Крыса и электрод в камере связаны с источником электрического тока; если крыса коснется электрода камеры, включается цепь и через крысу проходит электрический ток. В том случае, когда электрод имплантирован в переднюю часть гипоталамуса и при ориентировочной активности крыса коснется электрода камеры, включается цепь, прохождение тока раздражает соответствующие структуры мозга, которые побуждают крысу совершать многократные соприкосновения с электродом, во время которых цепь снова включается. Эти действия крыса совершает в течение многих часов, хотя она не получает пищи. Иначе говоря, «раздражение зоны удовольствия» побуждает крысу к постоянному повторению раздражения. Однако если электрод имплантирован в заднюю часть гипоталамуса, случайное включение цепи заставляет крысу избегать этого места; возбуждается «зона неудовольствия». Нейролептики угнетают эту активность, а стимуляторы центральной нервной системы ее активируют.

5. *Исследование «социального поведения» животных.* Взаимоотношения животных внутри одного вида и между животными различных видов также используются для характеристики фармакологических веществ. Животных различных видов, которым присуща взаимная враждебность, содержат в общей клетке и наблюдают за их поведением. Особей мужского пола помещают в отдельную клетку и усиливают их агрессивность путем раздражения электрическим током или химическими препаратами. Нейролептики обладают «укрощающим воздействием» на животных, снижают их природную или усиленную искусственным способом агрессивность. Если мышей, например, содержать изолированно одну от другой в течение одних или двух суток и затем поместить их в общую клетку, они не нападают друг на друга. Если же поместить в одну клетку самцов крыс или мышей и затем раздражать их электрическим током, пропускаемым через пол, они становятся агрессивными, принимают воинственные позы. Эти реакции подавляются нейролептиками и транквилизаторами, а стимуляторами усиливаются.

6. *Групповое возбуждение.* Установлено, что некоторые вещества оказывают более токсичное действие на животных, когда последние содержатся не поодиночке, а совместно. Нейролептики (фенотиазин, резерпин и др.) снижают токсическое действие препарата на животных при их групповом содержании, но не оказывают влияния на токсичность амфетамина, применяемого на животных, содержащихся поодиночке. Транквилизаторы и седативные средства не влияют на групповую токсичность, несмотря на то что большинство из них ослабляют повышенную активность, вызванную амфетамином.

7. *Влияние на поведение животных в состоянии эмоционального возбуждения.* Экспериментальные неврозы провоцируются у животных, когда их помещают в устрашающую обстановку (сильный шум, непривычное движение) или когда нарушается их условнорефлекторная деятельность. Транквилизаторы обычно восстанавливают нормальную деятельность, нейролептики же не обладают таким эффектом. Для исследования нейролептиков и транквилизаторов используется также и тест «провоцирования ярости у мышей». Мышей-самцов раздражают электрическим током или вводят фенамин, который приводит их в состояние драчливости. Седативные средства подавляют эту активность лишь при нарушении моторики, в то время как нейролептики снимают агрессивность, даже если моторика не была нарушена.

8. *Влияние на биоэлектрическую активность мозга.* Нейролептики типа фенотиазина вызывают синхронизацию электроэнцефалограммы. Стимуляторы центральной нервной системы, наоборот, вызывают десинхронизацию электроэнцефалограммы и противодействуют нейролептической синхронизации. Ингибиторы моноаминоксидазы после известного латентного периода десинхронизируют электроэнцефалограмму. В этом отношении тимолептики отличаются от них. Под воздействием тимолептиков электроэнцефалограмма синхронизирует, ответы электроэнцефалограммы на периферические и стволовые раздражения ослабевают. При использовании больших тимолептиков на электроэнцефалограмме наблюдаются пики, исходящие из гиппокампа и n. amygdalae (Rinaldi).

Б. Влияние на двигательные функции. 1. *Атаксия.* Фармакологическое средство, оказывающее влияние на спонтанную активность, условные рефлексы, агрессивность и т. д., лишь в дозах, которые нарушают двигательные функции или вызывают сонливость у подопытных животных, не может считаться транквилизатором. Это обстоятельство обязывает включить в комплекс исследования также испытание двигательной координации. Широко распространен так называемый тест rota rod. Мышь сажают на вращающийся шест, на котором она в состоянии удержаться в течение одной минуты. Если у животного нарушена двигательная координация, мышь тотчас падает.

2. *Влияние на экстрапирамидную систему.* Нейролептики вызывают экстрапирамидные нарушения, напоминающие во многих случаях паркинсонический синдром у людей. У животных под влиянием этих препаратов наблюдается каталептическое состояние:

а) двигательная активность животного резко ослаблена. При прикосновении оно остается неподвижным или делает слабое движение;

б) животное, поставленное в непривычное и неудобное положение, на некоторое время сохраняет его;

в) наблюдается тремор. Стимуляторы типа амфетамина устраняют нейролептическую каталепсию (вызываемую резерпином или фенотиазином). Ингибиторы моноаминоксидазы (ипрониазид, ниаламид) предотвращают резерпиновую каталепсию либо вызывают состояние «двигательного возбуждения». Тимолептики (трициклические антидепрессанты) снимают или смягчают нейролептическую каталепсию.

В. Влияние на вегетативные функции. 1. Терморегуляция. Нейролептики понижают температуру тела у подопытных животных (зайцев, крыс). Характерно, что гипотермическое действие усиливается в условиях пониженной температуры окружающей среды, но эффект этот может исчезнуть, если животное поместить в каме-

ру с температурой 37—40°. Следовательно, гипотермический эффект нейролептиков в большой мере обусловлен угнетением высших центров терморегуляции, что является характерным для гомойотермных животных. Под влиянием нейролептиков гомойотермный организм возвращается в филогенетическом отношении к древней регуляции, присущей пойкилотермным животным.

Ингибиторы моноаминоксидазы устраняют или изменяют гипотермический эффект резерпина, который очень часто используется в качестве теста. Тимолептики смягчают, а седативные средства потенцируют гипотермическое действие нейролептиков. Последние снимают гипотермический эффект амфетамина, а ингибиторы моноаминоксидазы усиливают его.

2. *Апоморфин* вызывает у собак рвотный рефлекс. Нейролептики прекращают рвоту, вызванную апоморфином, в то время как седативные средства не обладают таким свойством.

3. *Артериальное давление.* Нейролептики вызывают понижение артериального давления и уменьшают адреналиновый гипертензивный эффект. Стимуляторы типа амфетамина повышают артериальное давление. Ингибиторы моноаминоксидазы не оказывают особого влияния на артериальное давление, но усиливают гипертензивное действие адреналина и норадреналина, так как замедляют распад последних. Трициклические антидепрессанты потенцируют гипертензивный эффект норадреналина, но блокируют гипертензию, вызываемую амфетамином. Это свойство тимолептиков обусловлено тем, что амфетамин способствует освобождению норадреналина из его лабильных депо. Тимолептики также освобождают норадреналин, препятствуя тем самым его накоплению в пресинаптических образованиях. Таким образом, амфетамин, применяемый после тимолептика, будет действовать на депо, свободное от норадреналина, и не проявит свой эффект (Bonaccorsi и др.). Ингибиторы моноаминоксидазы, а в известной мере и трициклические антидепрессанты, переводят гипотензивный эффект резерпина в гипертензивный.

Г. Некоторые фармакологические средства, используемые при изучении психотропных веществ. При исследовании фармакодинамики вновь синтезированных психофармакологических средств применяют хорошо известные фармакологические вещества, такие, как морфин, амфетамин, резерпин и др.

1. *Морфин.* После введения морфина подопытному животному, например кошке, оно впадает в состояние ярости и сильного двигательного возбуждения. Нейролептики обладают специфическим свойством подавлять состояние ярости у данного животного, тогда как седативные средства не оказывают такого действия: лишь наркотические препараты способны купировать состояние двигательного возбуждения (Sturtevant et al.).

Анальгезирующее действие морфина у крыс усиливается как нейролептиками, так и седативными средствами. Однако предварительное введение резерпина снимает анальгезирующее действие морфина. Ингибиторы моноаминоксидазы противодействуют такому эффекту резерпина.

2. *Резерпин.* Помимо указанных выше свойств, резерпин вызывает у кроликов и крыс птоз и снижает судорожный порог коразола. Стимуляторы типа амфетамина устраняют птоз, вызываемый резерпином, и противодействуют проявлению свойства резерпина — *снижать судорожный порог коразола. Подобным эффектом обладают и* антидепрессанты.

3. *Наркотические вещества* (гексобарбитал, этиловый алкоголь и др.) вызывают сон и наркоз (см. выше).

4. *Центральные холиномиметики.* Некоторые вещества, такие, как треморин и ареколин, оказывают на центральные холинореактивные системы специфическое возбуждающее действие, проявляющееся тремором, учащенной дефекацией и др. Антипаркинсонические средства, транквилизаторы типа дифенилметана, обладающие холинолитическим действием, устраняют или предотвращают тремор, вызываемый треморином и ареколином.

5. *Никотин.* Препарат воздействует на Н-холинореактивные системы. В дозах от 1 до 5 мг на 1 кг веса никотин вызывает у крыс, кроликов и других подопытных животных каталептическое состояние. Амфетаминоподобные стимуляторы противодействуют каталепсии, вызываемой никотином. Однако некоторые нейролептики углубляют каталептическое состояние.

6. *Амфетамин.* Препарат обладает специфическим активирующим действием на адренергические механизмы, усиливает оборонительные реакции, оказывает влияние на температуру тела животных. Нейролептики являются антагонистами амфетамина.

7. *Препараты, оказывающие судорожное действие* (коразол, стрихнин). Свойство коразола и стрихнина вызывать судороги также используется для психофармакологического анализа. Некоторые бензодиацепиновые соединения и глицероловые транквилизаторы уменьшают судороги, вызываемые коразолом.

8. *Моноаминоксидаза.* Вещества, угнетающие моноаминоксидазу in vitro и in vivo, проявляют антидепрессивную активность. Антидепрессивный эффект имеют лишь те соединения, которые значительно подавляют моноаминоксидазу in vivo, например ипониазид. Угнетение моноаминоксидазы происходит медленно, что совпадает с медленно наступающим терапевтическим эффектом в клинике (Pectscher).

Общие выводы. Нейролептики тормозят условнорефлекторную деятельность, ослабляют возбуждение, производимое амфетамином, и уменьшают его токсическое действие, а также вызывают каталептическое состояние и угнетают некоторые вегетативные функции (рвоту, терморегуляцию). Препараты эти потенцируют эффект наркотиков и анальгетиков. Исключение составляет резерпин, устраняющий анальгезирующее действие, производимое морфином.

Транквилизаторы являются группой химически разнородной. Объединяет их свойство усиливать действие наркотиков и тормозить двигательную активность животных. Некоторые транквилизаторы имеют отчетливо выраженный антитреморный (холинолитический) эффект, например гидроксин, бенактизин и т. п., тогда как другие оказывают в известной мере противосудорожное действие (мепробамат, хлордиазепоксид).

Стимуляторы центральной нервной системы усиливают двигательную активность, улучшают условнорефлекторную деятельность, обладают антинаркотическим свойством, а также активируют некоторые вегетативные функции (терморегуляцию, дыхание, артериальное давление).

Антидепрессанты обнаруживают резко выраженный антирезерпиновый эффект, устраняют птоз, каталепсию и гипотензию, вызываемые резерпином. Антидепрессанты типа ингибиторов моноаминоксидазы и трициклических соединений усиливают эффекты катехоламинов (норадреналин, адреналин). В этом отношении они значительно отличаются от нейролептиков типа фенотиазина (Varelli et al.). Однако трициклические соединения (имипрамин, амитриптилин) в отличие от ингибиторов моноаминоксидазы не усиливают гипертензивное действие амфетамина и тирамина. Трициклические антидепрессанты не угнетают моноаминоксидазу и оказывают седативный эффект на двигательную активность животных, что также существенно отличает их от ингибиторов моноаминоксидазы.

Использование широкого комплекса аналитических фармакологических методов в большой степени позволяет характеризовать психофармакологическое вещество еще в стадии экспериментального исследования. Одновременно с подобными исследованиями, как правило, производится дальнейшее изучение этих препаратов. Полученные данные сопоставляются с результатами клинических испытаний уже утвержденных медикаментов.

Однако именно данные клинических исследований препаратов, в особенности этой группы, являются наиболее авторитетными и решающими.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Сложная и длительная работа от химического синтеза психофармакологических препаратов до внедрения их в клиническую практику завершается клиническим испытанием этих препаратов. Vinař придает

большое значение клиническим испытаниям психотропных медикаментов. Автор считает, что только на основании результатов, полученных методами клинической фармакологии, можно решить, не оказались ли тщетными усилия химиков и фармакологов, предложивших новые препараты. В этом отношении могут быть допущены ошибки двоякого рода: либо полезный препарат отвергается без достаточных оснований, либо в практику внедряется неэффективное лекарственное средство. Поэтому вполне справедливы замечания Ю. Л. Нуллера по поводу того, что в ряде западных стран иногда получают наиболее широкое распространение не самые полезные препараты, а те, которые широко рекламируются или которые изготовлены крупными фирмами.

Клинические испытания нового препарата ставят следующие цели:

1) установить так называемый чистый терапевтический спектр действия медикамента, отграничив его от случайных эффектов;

2) определить, присущи ли новому препарату свойства, отличающиеся количественно и качественно от химически и терапевтически родственных ему препаратов;

3) изучить переносимость препарата и установить наиболее серьезные побочные явления;

4) получить данные об оптимальной терапевтической дозе препарата и рекомендовать целесообразные схемы его применения.

Следует отметить, что клиническое изучение лечебного эффекта психофармакологических препаратов в психиатрии крайне трудно из-за субъективного характера оценок терапевтических фактов как со стороны врача, так и со стороны больного. Несомненно, что оптимизм врача и вера больного в свое выздоровление играют огромную роль в оценке результатов лечения.

Нужно иметь в виду, что терапевтический эффект психотропных препаратов обусловлен многими факторами, которые в зависимости от определенных обстоятельств усиливают или ослабляют свойства этих медикаментов. Речь идет о так называемом плацебо-эффекте и эффекте среды, играющих большую роль при лечении психических заболеваний, в особенности неврозов и психогенных реакций. Подробнее этот вопрос изложен в разделе «Плацебо-эффект и воздействие среды».

Указанные выше трудности побуждают к разработке специальных систем исследования, имеющих целью по возможности объективизировать оценки лечебных результатов. Объективное установление фактов достигается двумя путями.

1. Метод оценочных шкал. В сущности это перечень признаков, отражающих состояние больного и течение болезни. Необходимо стремиться к тому, чтобы каждый из этих признаков получил определенное количественное выражение. Эти признаки регистрируют в начале и в конце клинического опыта, а также в течение нескольких дней в процессе его. Полученные данные наносят на перфорированные карты, которые подвергают статистической обработке.

2. Метод вопросников и тестов самооценки. Больные сами отвечают на предложенные вопросы или же выполняют тесты, но последнее предполагает известную интеллектуальность у исследуемой группы. Рекомендован ряд тестов, лучшие из которых обобщены в работах Eysenck и Pichot.

Внедрение психометрических методов и математическая обработка собранных данных — факты настолько существенные, что Delay (1967) расценивает это как этап в развитии клинической психофармакологии.

Схематически путь клинического испытания нового психофармакологического средства проходит следующие этапы.

1. Предварительные исследования (ориентировочные) для получения данных о качественной стороне лечебной характеристики препарата. Лечению новым препаратом подвергают большое количество больных с разнообразными клиническими формами заболеваний. Из числа этих больных выделяют группу с теми или иными психотическими синдромами, лечение которых дало наилучшие результаты.

2. Специальное, целенаправленное и тщательное исследование препарата для получения данных, о которых говорилось выше.

Оба этапа клинического испытания некоторых антидепрессивных средств наглядно представлены Poldinger (табл. 8).

Таблица 8

	Ориентировочное исследование (первый этап)	Подробное клиническое исследование (второй этап)
Показания	Широкие	Ограниченные (узкие)
Больные	Небольшая группа стационарных больных	Большая группа стационарных и амбулаторных больных
Срок испытания	Кратковременный	Длительный, но заранее установленный срок
Дозировка	Различная, но продуманная	Определение средней оптимальной дозы путем сравнения определенных схем дозировки
Другие препараты	Не применяются	Применяются в зависимости от задачи опыта
Способ интерпретации	Оценка качества лечебного действия	Оценка количественных показателей

Следовательно, для проведения второго этапа испытания необходимо подобрать такой контингент больных, который позволил бы не только отчетливо регистрировать терапевтические наблюдения, но и сравнивать их, подвергнув статистическому анализу.

Например:

1. Группу больных следует подобрать в нозологическом и синдромологическом отношении максимально однородной. Нужно сказать, что по вопросам нозологии среди ученых разных стран имеются существенные разногласия. Следует учитывать и терминологические трудности. Не без основания Bente и сотр. (1960) отмечают, что такие диагнозы, как шизофрения, гебефрения, паранойя и т. п., «не представляют ценности как оптимально редуцированная информация для статистического анализа». Эти моменты затрудняют сравнение научных данных, полученных различными авторами в разных странах. Следовательно, необходим общий план и общий язык по вопросам, касающимся терминологии и содержания психиатрических понятий с клинической точки зрения.

2. Необходимо прослеживать лечебный процесс достаточно длительное время, обращая особое внимание на так называемые прицельные симптомы и синдромы.

3. Следует обеспечить целесообразные и достаточно показательные контрольные наблюдения.

Такая подготовка особенно важна для получения максимальной результативности исследований.

Мы считаем, что схема Bente и сотр. (1960) (см. ниже) дает возможность в процессе клинического наблюдения отмечать все наиболее

существенные данные как психического, так и соматического характера. Все симптомы и изменения соматической и неврологической природы поддаются количественному определению, например от 1 до 5, что обозначается соответствующим знаком. Разработка и анализ таких материалов являются весьма сложным делом, требующим иногда использования вычислительных машин[1].

Очень важный вопрос и основной момент при испытании нового психотропного препарата — контрольные исследования, цель их — учет и отграничение всех сопутствующих лечебному процессу факторов, затрудняющих правильную оценку истинных свойств медикамента. Возможно, контрольную группу больных, сходных по нозологической принадлежности, симптоматике, возрасту, полу и т. п., целесообразно было бы оставить без лечения; совершенно очевидно, однако, что с точки зрения этики и гуманности это абсолютно недопустимо, хотя кое-где подобные опыты и проводятся.

Второй широко распространенный метод контроля — это так называемый плацебо-метод в его разнообразных формах (двойной слепой опыт, предварительное или последующее применение и т. д.). Несмотря на преимущества, которыми обладает этот метод для получения более точных данных исследования, с этической точки зрения использование его при психозах также таит в себе антигуманные стороны, поскольку на протяжении определенного времени большая группа психотических больных остается без лечения. Плацебо-метод вполне безопасен при контрольных исследованиях фармакотерапии неврозов и ряда других психогенных состояний.

Следовательно, наиболее приемлемыми контрольными исследованиями являются те, которые проводятся на сходной группе больных с применением химически и терапевтически родственного препарата, уже обнаружившего определенный лечебный эффект[2].

Для окончательного установления свойств психотропного препарата определенное значение имеет и ряд так называемых клинико-экспериментальных исследований, а именно испытание нового медикамента на здоровых людях, а также при экспериментальном неврозе у добровольцев.

---

[1] Следует отметить, что ввиду недостаточности современных знаний о природе нарушений психической деятельности уточнение смысла многих психопатологических суждений, и особенно в их количественном выражении, представляется трудно выполнимой задачей, которая не может решаться оценочными шкалами. Поэтому эти методы *сами по себе не повышают уровня объективности оценки.* Не уменьшает субъективизма и математическая обработка данных при их первоначальной недостоверности. Наоборот, в огромной массе зарубежных (особенно англо-американских) исследований допускается неправомерное оперирование количественными показателями эффективности терапии, часто не отражающими клинической реальности. *Прим. ред.*

[2] Отбор однородных и сопоставимых контрольных групп представляет собой одну из наиболее трудных проблем современной психофармакологии. Дело в том, что дефект психотропных средств определяется большим числом факторов. Кроме возраста, пола, нозологической принадлежности, важна также форма предшествующего течения болезни, ведущий психопатологический синдром к моменту терапии, тип преморбидной личности, наличие особого соматического или церебрально-органического фона и т. д. Все эти факторы являются существенными, и их приходится учитывать при подборе контрольных групп. Возможно также существование неизвестных, но не менее важных факторов. Одним из возможных вариантов решения задачи является последовательное изучение сравниваемых препаратов на одних и тех же больных. При этом сформированная группа является то исследуемой, то контрольной. *Прим. ред.*

В заключение следует отметить, что, помимо указанных специальных методов исследования психотропных препаратов, изучаются и существенные стороны их действия на различные органы и системы, а также устанавливаются наиболее эффективные средства для устранения возникающих нарушений их функций.

Конечной целью испытания нового психотропного препарата является разработка полного проспекта со всеми данными, необходимыми для внедрения нового препарата в практику.

Нельзя не подчеркнуть еще один существенный фактор, имеющий значение для определения ценности новых медикаментов. Решающая оценка нового препарата в настоящее время бесспорно должна явиться результатом применения строго объективных методов исследования, однако это не должно обескуражить врача в его практической деятельности. Напротив, роль непосредственных личных впечатлений добросовестного клинициста и опытного наблюдателя остается неоценимой. К этому надо присоединить также имеющую особую ценность фиксацию случайных наблюдений, что в сущности положило основу современной клинической психофармакологии. Так, Arnold (1967) пишет: «Основное развитие психофармакологии за последние 25 лет коренится не в систематических исследованиях нейрофизиологов, биологов или фармакологов, а зиждется на случайных наблюдениях или заключениях по аналогии». Достаточно вспомнить несколько фактов. Свойства ЛСД-25 были открыты в 1943 г. во время лабораторного инцидента, действие нейролептиков было обнаружено Hamon при поисках наиболее эффективного анестетика. Психотропные особенности гидразинов проявились в процессе использования их при лечении туберкулеза. Транквилизаторы также применялись вначале как средства, расслабляющие мускулатуру. В заключение следует привести слова Kuhn при обобщении им пятилетнего опыта применения имипрамина: «Это открытие явилось результатом точных клинических наблюдений без статистических данных и слепых опытов» (1964)[1].

Приведенные выше замечания лишь подчеркивают необходимость систематического, продуманного планирования углубленных исследований. Это является единственно правильным путем подлинно научного клинического изучения лечебных свойств препаратов.

Схема для оценки
преимущественно психических признаков

Сознание	*Контакт*	
1. Оглушенность (обнубиляция)	7. Затрудненный	12. Ступор
2. Сомноленция	8. Аутизм	13. Внутреннее беспокойство
3. Сопор	9. Усиленное стремление к контакту	14. Ажитированность
4. Кома	*Психомоторика*	15. Речевое возбуждение
5. Спутанность сознания	10. Замедленная	16. Двигательное возбуждение
6. Делириозное состояние	11. Заторможенная	17. Агрессивность
		18. Угловатые движения
		19. Манерность

[1] При чтении изложенного выше может сложиться впечатление, что в клинической психофармакологии существует лишь метод оценочных шкал и как его альтернатива — фиксация случайных наблюдений. Однако применяемый во многих странах клинический метод изучения психотропных средств не является ни тем, ни другим. Он основан не на элементе случайности (хотя случайные открытия сыграли и продолжают играть определенную роль), а на точном знании закономерностей действия известных препаратов (например, характерных для них основных фармакогенных синдромов), на динамическом сравнительном принципе, согласно которому любое изменение доз препарата служит поводом для тщательного анализа особенностей реагирования больного при постоянном сравнении с его реагированием в других лечебных ситуациях и других больных. *Прим. ред.*

Настроение

20. Тоскливое
21. Повышенное
22. Витально-дистимическое
23. Неврозное
24. Боязливое
25. Жалующееся
26. Раздражительное
27. Неадекватное
28. Напряженное
29. Безразличное
30. Бредовое
31. Экстатически-восторженное

Аффекты

32. «Остолбенелый»
33. Растерянный
34. Эксплозивный
35. Лабильный
36. Недержание аффектов

Мышление

37. Замедленное
38. Суженное
39. Обстоятельное
40. Ускоренное
41. Разорванное
42. Отнятие мыслей
43. Вкладывание мыслей

Содержание мыслей

44. Ипохондрические опасения
45. Ипохондрический бред
46. Бред обнищания
47. Бред самообвинения
48. Бред ущерба
49. Бред преследования
50. Бред отношения
51. Бред величия
52. Систематизированный бред
53. Бред восприятия

Обманы чувств

54. Элементарные слуховые галлюцинации
55. Вербальные галлюцинации
56. Зрительные галлюцинации
57. Телесные галлюцинации
58. Обонятельные галлюцинации
59. Вкусовые галлюцинации[1]

Чувства

60. Отчужденность
61. Недостаточность чувств
62. Болезненная бесчувственность
63. Эмоциональное оскудение
64. Синестезия
65. Повышенное самочувствие

Память

66. Фиксация
67. Репродукция
68. Конфабуляции

Интеллект

69. Низкая одаренность
70. Поглупение

Прочие

71. Улучшение состояния в вечернее время
72. Улучшение состояния в утреннее время
73. Несистематические колебания
74. Беспокойство по ночам
75. Тяга к самоубийству

Схема для оценки признаков преимущественно соматического характера

Сон

1. Глубокий
2. Поверхностный
3. Нарушение засыпания
4. Бессонница
5. Нарушение ритма бодрствования и сна

Активность

6. Легкая утомляемость
7. Чувство бодрости
8. Ослабление активности
9. Усиление активности
10. Акатизия
11. Насильственно-импульсивные проявления

Сердечно-сосудистые симптомы

12. Коллапсы
13. Нарушения сердечной деятельности
14. Отеки
15. Побледнение
16. Покраснение

Аппетит и жажда

17. Повышенная жажда
18. Повышенный аппетит
19. Пониженный аппетит
20. Извращения аппетита

Желудочно-кишечные явления

21. Субъективные жалобы
22. Запор
23. Диарея
24. Тошнота
25. Рвота
26. Отравление

Мочеиспускание

27. Задержка
28. Недержание
29. Поллиакиурия

Дыхание и глотание

30. Затрудненное носовое дыхание
31. Легкая одышка
32. Неравномерное дыхание
33. Затруднения глотания
34. Затруднение жевания
35. Давление в груди

Слизистые

36. Сухость во рту
37. Повышенное слюноотделение
38. Повышенное слезотечение
39. Пониженное слезотечение
40. Раздражение конъюнктивы
41. Носовая гиперсекреция
42. Бронхиальная гиперсекреция

Потовые и сальные железы

43. Увеличение секрета сальных желез
44. Гипергидроз
45. Ангидроз

Кожа

46. Желтуха
47. Сыпи
48. Светочувствительность

Ощущения

49. Жар
50. Холод
51. Парадиэстезии
52. Боли
53. «Отдаление» от болей
54. Уменьшение болей
55. Гиперстезии: кожные, слуховые, обонятельные
56. Фотофобия

Координация

57. Нарушение координации
58. Нистагм
59. Атаксия

Тонус и рефлексы

60. Пониженный тонус
61. Повышенный тонус
62. Понижение рефлексов
63. Повышение рефлексов
64. Патологические рефлексы
65. Оральные автоматизмы

Моторика

66. Тремор
67. Дискинезии: глазные, лицевые, оральные, шейные, туловища, конечностей
68. Гиперкинез
69. Гипокинез
70. Акинез
71. Каталепсия

Вегетативные

72. Головокружение
73. Миоз
74. Мидриаз
75. Дермографизм

[1] Обращает на себя внимание отсутствие таких пунктов, как иллюзии «слуховые», «зрительные», «псевдогаллюцинации», «явления психического автоматизма», «сенестопатии», «психосенсорные расстройства».

ЛИТЕРАТУРА

Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечение шизофрении. М., изд-во «Медицина», 1964.
Анохин П. К. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 11, 1072—1085.
Антонов Л. Бюлетин НИИНП, 1964, 8, 2, 107—110.
Высоцкая Н. Б., Шугина Т. М. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 5, 553—556.
Гальперин С. И. Журн. высш. нервн. деят., 1952, 2, 2, 244—257.
Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. М., изд-во «Мир», 1966.
Гольденберг М. А. В сб.: Воспроизведение некоторых симптомов атропинного «психоза» у животных п/р М. А. Гольденберга. Труды Новосибирск. мед. ин-та. Т. 29. Новосибирск, 1957.
Гольденберг М. А. Журн. им. С. С. Корсакова. М., 1960, 2, 175—181; 1962, 2, 210—213.
Делеи Ж., Деникер П. В сб.: Актуални проблеми на неврологията и психиатрията п/р Ив. Темкова. София, «Мед. и физкулт», 1964, 213—226.
Жислин С. Г. Журн. им. С. С. Корсакова. М., 1962, 2, 161—169.
Ильюченок Р. Ю., Елисеева А. В. Журн. высш. нервн. деят., 1967, 17, 2, 330—338.
Котляревский Л. И. Журн. высш. нервн. деят., 1951, 1, 5, 753—761.
Лапин И. П. Журн. им. С. С. Корсакова. М., 1964, 2, 281—289.
Лапин И. П. В сб.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний п/р И. П. Лапина и Т. Я. Хвиливицкого. Труды Ленинградск. науч.-исслед. ин-та им. Бехтерева. Т. 34. Л., «Медицина», 1966, 31—50.
Михельсон М. Я., Саватеев Н. В., Рожкова Е. К., Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ п/р М. Я. Михельсона. Л., 1957, 25—33.
Морозов В. М. Журн. им. С. С. Корсакова. М., 1957, 2, 265—271.
Морозов Г. В., Анохина И. П. Журн. им. С. С. Корсакова. М., 1966, 8, 1219—1227.
Нуллер Ю. Л. В сб.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний п/р И. П. Лапина и Т. Я. Хвиливицкого. Труды Ленинградск. науч.-исслед. ин-та им. Бехтерева. Т. 34. Л., «Медицина», 1966, 131—142.
Павлов И. П. Полное собрание сочинений. Т. 4. М., АН СССР, 1947.
Петков В. Неврол., психиатр. и неврохирург. (София), 1966, 5, 3, 192—203.

Петков В., Овчаров Р., Станева Д., Цонев Ив. Проблемы на съвременната клинична фармакология п/р В. Петкова. София. «Мед. и физкулт.», 1963.
Петков В., Шипочлиев Т., Лилова Т. Фармация (София), 1961, 11, 6, 19—27.
Попов Е. А. Материалы к клинике и патогенезу галлюцинации. Харьков, 1941.
Саватеев Н. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. П/р М. Я. Михельсона. Л., 1957, 49—53.
Снежневский А. В. В кн.: XV сессия АМН СССР. Тезисы научных докладов. М., 1961, 46.
Снежневский А. В. Клин. мед., 1961, 34, 10, 126—134.
Столяров Г. В. Лекарственные психозы и психотомиметические средства. М., «Медицина», 1964.
Темков Ив., Бояджиева М., Жабленски А. Съвр. мед., 1962, 13, 6, 26—31.
Темков Ив., Бояджиева М., Жабленски А. Съвр. мед., 1963, 14, 3, 39—45.
Темков Ив., Даскалов Ж. Съвр. мед., 1962, 13, 12, 31—36.
Темков Ив., Даскалов Ж., Кючукова П. Лечебна ефективност на бензодиацепиновия препарат - Oxazepam (Praxiten) при неврозите (в печати).
Темков Ив., Дицова А., Бояджиева М. В кн.: Невролептиците в неврологията и психиатрията п/р Ив. Темкова. София. «Мед. и физкулт», 1961, 31—44.
Узунов Г. В сб.: Государственный Софийский университет, медицинский факультет, т. 25, 1945/46. София, 1946, 467—710.
Федорович Г. И. В кн.: Вопросы расстройства мозгового кровообращения и шизофрения. Одесса, 1957.
Федотов Д. Д., Станишевская Н. Н., Боринович В. В. Журн. им. С. С. Корсакова. М., 1958, 5, 592—599.
Хвиливицкий Т. Я. Журн. им. С. С. Корсакова. М., 1961, 5, 725—732.
Шадурский К. С. Фармакология как основа терапии. Минск, 1959.
Щелкунов Е. Л. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний п/р И. П. Лапина и Т. Я. Хвиливицкого. Труды Ленинградск. науч.-исслед. ин-та им. Бехтерева. Т. 34. Л., «Медицина», 1966, 81—93.

Ahlquist R. P. In: Pharmacology in medecine, ed. V. A. Drill. New York, McGraw-Hill Book Comp., 1954, 26 (1—26).
Alnaes R., Kristensen J. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1964, 205, 2, 192—203.
Arnold O. H. Activ. nerv. sup. (Praha), 1967, 9, 1, 30—38.
Arnold O. H., Hoff H. Hippokrates, 1961, 32, 1, 1—6.
Awruzkij G. J. Psychiat. Neurol. med. Psychol (Lpz.), 1966, 18, 12, 459—461.
Axelrod J. In: Biogenic amines, ed. H. Himwich a. W. Himwich. Amsterdam, Elsevier, 1964 (Progress in Brain Research, vol. 8), 81—89.
Baeyer W. Nervenarzt, 1959, 30, 1, 1—5.
Baruk H., Launay J. (red.). Annales Moreau de Tours, t. 2. Paris, PUF, 1965.
Battegay R. Nervenarzt, 1963, 34, 8, 371—373.
Bente D., Engelmeier M. P., Heinrich K., Hippius H., Schmitt W. Med. exp. Suppl. ad vol., 1960, 7, 11—31.
Bente D., Hippius H., Pöldinger W., Stach K. Chemische Konstution und klinische Wirkung von antidepressiver. Pharmaka. Arzneimitt. Forsch., 1964, 14, 6a, 486—490.
Beringer K. Der Meckalinrausch. Berlin, 1927.
Blaschko H. The development of current concepts of catecholamines formation. Pharmacol. Rev., 1959, 11, 2/2, 307—316.
Blaschko H., Chruściel T. L. J. Physiol. (Lond.), 1960, 151, 2, 272—284.
Bobon J., Collard J., Pinchard A. Vergleichende Betrachtungen bezüglich der wichtgsten der zeitigen Neuroleptica. IV World Congress of Psychiatry. Madrid, 5—11, September, 1966.
Boissier J. R., Simon P., Fichelle J., Hervouet Fr. Therapie, 1965, 20, 2, 297—309.
Bonaccorsi A., Hrdina P. In: Antidepressant drugs, ed. S. Garattini, M. N. G. Dukes. Amsterdam, Excerpta med. found., 1967 (Int. Congr. Ser., No. 122), 149—157.
Bonvallet M., Dell P., Jiebel G. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1954, 6, 1, 119—144.
Borsy J., Csany E., Zazer J. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 124, 1/2, 180—190.
Brodie B. Bickel M. H., Sulzer F. Desmethylimipramine, a new type of antidepressant drugs. Med. exp. (Basel), 1961, 5, 6, 454—458.
Brodie B. B., Comer M. S., Costa E., Dlabac A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1966, 152, 2, 340—349.
Brodie B. B., Costa E. Some current views on brain monoamines. In: Monoamines et système nerveux central (Symposium Bel Air, Genève, Sept. 161), èd. J. de Ajuriaguerra. Paris, Masson, 1962, 13—49.
Brücke F. Th. v., Hornykiewicz O. Pharmakologie des Psychopharmaka. Berlin, Springer, 1966.
Bueno J. R., Himwicg H. E. Int. J. Neurol., 1968, 6, 1, 77—93.
Burgen A. S. V., Mac Intosch F. C. In: Neurochemistry, ed. K. A. C. Elliott. Chicago III, Thomas, 1957, 311—389.
Cerletti A. Biochemie. Physiologie und Pharmakologie des 5HT (Serotonin). Helv. med. Acta, 1958, 25, 4, 330—350.
Coirault R., Girard V., Jarret R., Rouif J. Ann. méd. psychol., 1959, 117/1, 1, 160—163.
Cornu Fr. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle etx. Bd. I. T. 2. Berlin, Springer, 1963, 495—659.
Delay J. Cah. Anesth., 1967, 15, 15, 541—567.
Delay J., Deniker P. Trentehuit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4,560 RP. Vortrag auf dem 50 Congrés de Alien. et Neurol. de Langue Franc., Luxemburg, 1952, 21—27, VII.
Delay J., Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris, Masson, 1961.
Delay J., Deniker P., Harl J. Ann. méd.-psychol., 1952, 110/2, 1, 112—117.
Delay J., Pichot P., Lempériere T., Bailly R. Encephale, 1966, 55, 2, 117—136.
Ehringer H., Hornykiewicz O. Klin. Wschr., 1960, 38, 24, 1236—1239.
Elliott K. A. C. In: Neurochemistry, ed. K. A. C. Elliott. Chicago Ill., Thomas, 1957, 677—695.
Evarts E. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 1956, 75, 1, 49—53.
Eysenck H. J. In: Neuropsychopharmacology, v. 3, ed. P. B. Bradley. Amsterdam, Elsevier, 1964, 9—16.
Feldberg W. Brit. med. J., 1959, 2, 5155, 771—782.
Finn R. Am. J. Psychiat., 1964, 120, 9, 913—915.
Flügel P., Bente D. Dtsch. med. Wschr., 1956, 81, 51, 2071—2174.
Freyhan F. Nervenarzt, 1960, 31, 3, 112—118.
Gerle B. Acta psychiat. scand., 1964, 40, 1, 65—76.
Glowinski J. In: Antidepressant drugs, ed. S. Garattini, M. N. G. Dukes. Amsterdam, Excerpta med. found., 1967 (Int. Congr. Ser., No. 122), 44—50.
Gordon M. (ed.) Psychopharmacological agents, v. I. New York. Acad. press, 1964.
Gross H., Kaltenbäck E. Psychopharmaka. 2. Aufl. Wien, Fakultas, 1967.
Haase H. J., Janssen P. The action of neuroleptic drugs. Amsterdam, North-Holland Publ. Comp., 1965.
Hackstein F. G. Über den klinischen Effekt bei der Phenotiazinbehandlung schizophrener Endzustände. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1960, 28, 3, 145—161.
Häfliher F., Burckhardt V. In: Gordon M. (ed.) Psychopharmacological agents, v. 1. New York Acad. press, 1964, 35—101.
Hamon J., Pavaire J., Velluz J. Ann. med.-psychol., 1952, 110/1, 3, 331—335.
Hebb C. O., Smallman B. N. J. Physiol. (Lond.), 1956, 134, 2, 385—392.
Heinrich K. Med. Welt, 1961, 7, 335—340.
Heinrich K. Nervenarzt, 1965a, 36, 8, 350—353.
Heinrich K. In: Neuropsychopharmacology, v. 4, ed. D. Bente, P. B. Bradley. Amsterdam, Elsevier, 1965b, 203—208.
Hillarp N. A., Fuxe K., Dahlstrom A. Pharmacol. Rev., 1966, 18, 1, 727—741.
Himwich H. E., Rinaldi F., Willies D. J. nerv. ment. Dis., 1956, 124, 1, 53—57.
Hippius H., Kanig K. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1958, 26, 10/11, 582—608.
Hippius H. Psychiat. Tidsskr., 1965, 19, 161—179.
Hippius H. In: Probleme der Pharmakopsychiatrie, Hrsg. H. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1966, 1—18.
Hoff H., Hofmann G. In: Almanach für ärztliche Fortbildung, Hrsg. W. Schulte. München, Lehmanns, 1963, 253—266.
Holtz P. Pharmacol. Rev., 1959, 2, 2, 317—329.
Hornykiewicz O. Pharmacol. Rev., 1966, 18, 2, 295—964.
Horovitz Z. P. The amygdale and depression. In: Antidepressant drugs. Ed. S. Garattini, M. N. G. Dukes. Amsterdam, Excerpta med. found., 1967 (Int. Congr. Serl, No. 122), 121—129.
Isbell H. Psychopharmacologia (Berlin), 1959, 1, 1, 29—38.
Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L. Arzneimitt.-Forsch., 1965, 15, 2, 104—117.
Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L., Dresse A., Lenaerts F. M., Pinchard A., Schaper W. K. A., Van Nueten J. M., Verbruggen F. J. Arzneimitt-Forsch., 1968, 18, 3, 261—287.
Jus A., Leskowsak D., Zimny St. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.), 1960, 12, 7, 241—244.
Kamm J., Mandel A. Dis. nerv. Syst., 1967, 28, 1, 46—48.
Keup W. Chemical structure and specific activity of psychoactive compounds. Proc. First Int. Congr. Acad. Psychosom. Med., 1966. Amsterdam, Excerpta med., 1967, 143—159.

Kielholz P. Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker. München, Lehmanns, 1965.
Kielholz P. (Hrsg). Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Bern, Huber, 1965.
Kleinsorge H., Rösner K. (Hrsg.): Die Phenothiazin-Derivate in der Medizin. Klinik und Experiment. Jena, Fischer, 1958.
Klerman G. L., Cole J. O. Pharmacol. Rev., 1965, 17, 2, 101—141.
Kline N. S. J. clin. exp. Psychopath., 1958, 19, 2, 72—78.
Kline N. S. In: II Int. Congr. of Psychiatry. Zürich, 1959, Bd 1, 207.
Kline N. S., Simpson G. M. Am. J. Psychiat., 1964, 120, 10, 1012—1014.
Koenig H. In: Biogenic amines, ed. H. Himwich and W. Himwich Amsterdam, Elsevier, 1964 (Progress in Brain Research, v. 8), 131—141.
Kraepelin E. Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgäng durch einige Arzneimittel. Jena, 1892.
Krakowski A. J. Dis. nerv. Syst., 1964, 25, 12, 739—745.
Krüger H., Zumpe V. Nervenarzt, 1965, 36, 3, 126—130.
Krupp P., Monier M., Stille G. Arch. exp. Path. Pharmak., 1959, 235, 381—394.
Kuhn R. Schweiz. med. Wschr., 1957, 87, 35/36, 1135—1140.
Kuhn R. Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 17, 590—601.
Laborit H., Huguenard P., Presse méd., 1951, 59, 64, 1239.
Lambert P. A. Encéphale, 1964, 53, 1, 262—275.
Lapine J. P. Thérapie, 1964, 19, 4, 1107—1133.
Leuner H. Die experimentelle Psychose. Berlin, Springer, 1962.
Lippert H. Einführung in die Pharmakopsychologie. Bern, Huber, 1959.
Madsen E., Ravn J. Nord. psykiat. tidsskr., 1959, 13, 82—86.
Mayer-Gross W. Brit. med. J., 1951, 2, 4727, 317—321.
Møller K. O. Pharmakologie. 5. Aufl. Stuttgart, Schwabe, 1966.
Munoz G. Hypnotica und Euhypnotica. Vortrag. Symposion über die Physiologie, Pharmakologie und Klinik des Schlafes, Zürich, 18—19, IX, 1964.
Musacchio J. M., Goldstein M., Anagnoste P., Poch G., Kopin I. J. J. Pharmacol. exp. Ther., 1966, 152, 1, 56—61.
Nachmansohn D. In: Neurochemistry, ed. K. A. C. Elliott. Chicago Ill., Thomas, 1957, 390—425.
Nahunek K. Acta psychiat. scand., 1962, 38, 2, 108—116.
Olds J. In: Neuropharmacology, ed. H. Abramson. New York, Josiah Macy-Foundation, 1957.
Panse Fr., Klages W. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1964, 206, 1, 69—95.
Paterson A. S. Electrical and drug treatment in psychiatry. Amsterdam, Elsevier, 1963.
Pauling L. A molecular theory of general anesthesia. Science, 1961, 134, 3471, 15—21.
Penfield W., Milner B. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 1958, 79, 5, 475—497.
Petersen P. V., Lassen N., Holm T., Kopf R., Møller Nielsen I. Arzneimitt.-Forsch., 1958, 8, 7, 395—397.
Pichot P. In: Neuropsychopharmacology, v. 2, ed. E. Rothlin. Amsterdam, Elsevier, 1961, 304—318.
Pletscher A. Arzneimitt.-Forsch., 1964, 14, 6a, 477—482.
Pöldinger W. Nervenarzt, 1966, 37, 3, 121—123.
Pollack S. L., Tourlentes T. T., Zocchi A. F. Am. J. Psychiat., 1964, 121, 1, 73—74.
Quastel J. H. In: Neurochemistry, ed. K. A. C. Elliott. Chicago Ill., Thomas, 1957, 153—172.
Richter D., Crissland J. Am. J. Physiol., 1949, 159, 2, 247—255.
Rinaldi F. Effects of antidepressamt drugs on the electrical activity of the brain. In Antidepressant drugs, ed. G. Garattini. Amsterdam, Excerpta med. found., 1967 (Int. Congr. Ser. No. 122), 99—103.
De Robertis E. In: Biogeneic amines, ed. H. Himwich and W. Himwich. Amsterdam, Elsevier, 1964 (Progress in Brain Research, v. 8), 118—136.
Rothballer A. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1956, 8, 603—621.
Schärer K. Schweiz. med. Wschr., 1965, 95, 5, 173—176.
Schildkraut J. J. In: Antidepressant drugs, ed. G. Garattini. Amsterdam, Excerpta med. found., 1967 (Int. Congr. Ser., No. 122), 293—300.
Shermann M., Hauser G. C., Grover B. H. Am. J. Psychiat., 1964, 120, 10, 1019—1021.
Selbach H. Dtsch. med. J., 1961, 12, 16, 511—517.
Selbach H. In: Neuropsychopharmacology, v. 3, ed. P. B. Bradley etc. Amsterdam, Elsevier, 1964, 30—41.
Sorkas T. L. In: 2nd Int. Pharmacol. Meeting, v. 2. London, Pergamon press, 1963.
Stach K. In: Probleme der Pharmakopsychiatrie, Hrsg. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1966, 57—63.

Stcah K., Pöldinger W. Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka: Versuch einer Korrelation von chemische Konstitution und klinischen Wirkung. Progress Drug Rev., v. 9, Basel, Birkhauser, 1966, 130—190.
Steck H. Encephale, 1956, 45, 4, 1083—1089.
Stein L. In: Antidepressant drugs, ed. G. Garattini. Amsterdam, Excerpta med. found., 1967 (Int. Congr. Ser., No. 122) 130—140.
Sturtevant F. M., Drill V. A. Tranquilizing drugs and morphinomania in cats. Nature (Lond.), 1957, 179, 4572, 12, 1253.
Szent-Gyorgi A. Introduction to a submolecular biology. London, Acad. press, 1960.
Taeschler M., Schlager E. Schweiz. Apoth-Ztg., 1962, 99, 683, 1962, 100, 61.
Taeschler M., Loew D. In: Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeibehandlung. Hrsg. N. Petrilowitsch. Basel, Karger, 1966, 22—38.
Tellenbach H. In: Kranz H., Heinrich K. (Hrsgs.). Begleitwirkungen und Misserfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964, 183—188.
Temkov I., Michailov S. C. R. Acad. bulg. Sci., 1965, 18, 4, 397—400.
Valzelli L., Consola S., Morpurgo C. In: Antidepressant drugs, ed. G. Garattini. Amsterdam, Excerpta med. found., 1967 (Int. Congr. Ser., No. 122), 61—69.
Venkovsky E., Náhunek K., Petrova E., Bártova D., Rodova A. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.), 1964, 16, 4, 146—149.
Vinař O. Wien. Z. Nervenheilk., 1966, 24, 1/2, 114—117.
Vinař O. Arzneimitt.-Forsch., 1966, 16, 2a, 285—287.
Vogt M. J. Pharmacol. exp. Ther., 1954, 113, 451.
Völkel A. Wien. med. Wschr., 1960, 110, 36, 728—731.
Weil-Malherbe H., Axelrod J., Tomchick R. Science, 1959, 129, 3357, 1226—1227.
Wooley D. W., Shaw F. Brit. med. J., 1954, 2, 4880, 122—126.

ВВЕДЕНИЕ В ПСИХОФАРМАКОЛОГИЮ

Лечение психических заболеваний является сложным комплексом, состоящим из трех видов воздействия: соматотерапии, психотерапии, социотерапии, которые находятся в непрерывной взаимосвязи. Каждый из этих видов терапии занимает свое особое место в практической деятельности врача.

Нозологическая принадлежность психического расстройства, его клиническая характеристика (симптоматика, острота), как и стадия развития заболевания, определяют, когда и какой именно из этих методов лечения следует применить.

Так, при эндогенном психозе шизофренического круга в начале острого периода основную роль играют некоторые соматотерапевтические методы (инсулиновая кома, судорожная терапия, фармакотерапия, психохирургия и терапия сном), в то время как в период затихания процесса и реконвалесценции ведущее значение приобретают разнообразные мероприятия реабилитации и ресоциализации.

Совершенно иную комбинацию лечебных методов применяют при так называемых психогенных (реактивных) заболеваниях — неврозах и психогенных психозах. Главную роль в их лечении занимает психотерапия. Здесь фармакотерапия при всей ее действенности является терапией предварительной, которая, устраняя ряд неприятных ощущений нейро-вегетативного или психогенного характера, создает благоприятные условия для максимальной эффективности психотерапии.

При психозах самотогенной этиологии борьба за устранение основного заболевания не всегда приводит к одновременному затиханию психотической симптоматики. Для соматогенных (экзогенных) психозов характерно то, что, несмотря на ликвидацию основного заболевания, в ряде случаев психотическая симптоматика не только не заглушается, но даже усиливается. Здесь психоз, который является как бы новым качеством общего заболевания, продолжает развертываться по своим собственным закономерностям. При соматогенно обусловленных психических расстройствах, как и при всяких психозах органического происхождения, помимо этиологического лечения, основным методом лечения остается фармакотерапия. Прочие соматотерапевтические методы либо недостаточно эффективны, либо противопоказаны.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПЛАН

Каждый опытный психиатр знает, что при лечении психических заболеваний главной задачей является разработка хорошо обоснованного терапевтического плана. Значение такого плана особенно важно при фармакотерапии психозов. Здесь в отличие от других соматотерапевтических методов применение отдельных видов препаратов может оказаться более дифференцированным и получить большую целенаправленность. Именно это позволяет поставить отдельные моменты лечебного процесса в более тесную связь с клинической характеристикой, т. е. с их патогенезом и патофизиологией.

В общих чертах при построении лечебного плана, в основу которого положен выбор наиболее эффективного препарата или комбинации препаратов, как и их чередование, следует иметь в виду три основных показателя: ведущий синдром психоза, его нозологическую принадлежность и особенности динамики заболевания (тенденция к спонтанным ремиссиям, острота процесса, рецидивы и т. д.). Это значит, что психоз должен быть изучен как в продольном, так и в поперечном разрезе.

Как следует, например, поступить, когда в клинической картине психоза преобладает ипохондрический синдром, который, как известно, может быть проявлением эндогенной депрессии, но может быть и ведущим синдромом при шизофрении или неврозе страха?

С клинической точки зрения ипохондрический синдром обнаруживает максимальное сходство при трех различных заболеваниях. В то же время не подлежит сомнению, что в основе этого синдрома лежат разные патогенетические механизмы и биохимические изменения, зависящие от нозологической принадлежности заболевания, т. е. от его этиологии. Вот почему лечебное воздействие на этот синдром должно быть различным. В первом случае необходимо применить антидепрессивное лечение тимолептиком, обладающим одновременно и седативно-анксиолитическими свойствами. Однако если тот же синдром развертывается на основе процесса шизофренического круга, правильнее будет применить какой-нибудь мощный нейролептик, оказывающий антипсихотическое действие. Вряд ли на этом фоне можно использовать и тимолептический препарат, который оказывает влияние на дистимический компонент ипохондрического синдрома. В тех случаях, когда последний является выражением невроза страха, фармакотерапия, которая приходит на помощь основному лечению — психотерапии, должна ограничиться применением транквилизаторов (атарактиков) или нейролептиков в транквилизирующих дозах. Разумеется, не следует отказываться от таких классических седативных средств, как бром, валериана, барбитураты, опиаты.

Дифференциальный анализ ведущего синдрома при различных психических расстройствах показывает, что, составляя схему лечения, необходимо иметь в виду как характеристику ведущего синдрома, так и нозологическую принадлежность заболевания. Freyhan один из первых подчеркнул, что при выборе психофармакологического медикамента следует руководствоваться так называемым прицельным симптомом (симптом-мишень), и обратил внимание на необходимость всегда учитывать нозологическую принадлежность заболевания. Этот принцип так называемой двойной регистрации (двойной бухгалтерии) при лечении психических заболеваний не без основания заслужил широкое признание.

Известный психофармаколог Pöldinger, признавая принцип двойной регистрации, отмечает, что всякое отступление от этого правила может привести к ошибкам в лечении и к неправильным выводам об эффективности тех или иных препаратов при определенных картинах болезни. Этот автор указывает, что если игнорировать нозологическую принадлежность заболевания, можно прийти к выводу, что не только имипрамин, но и хлорпромазин обладает истинными антидепрессивными свойствами, в то время как это не соответствует истине. Табл. 9 показывает, что наблюдения, не сообразующиеся с принципом двойной регистрации, могут привести к ошибкам, о которых говорилось выше.

Из табл. 9 видно, что имипрамин обладает действительными антидепрессивными свойствами (особенно в тех случаях, когда в структуре психоза преобладает эндогенный компонент), а хлорпромазин в тех же случаях неэффективен, хотя оказывает влияние на депрессивные синдромы при других психозах. Это, однако, не означает, что хлорпромазин является антидепрессантом в узком смысле слова.

Таблица 9

	Имипрамин		Хлорпромазин	
	число случаев	положительный результат	число случаев	положительный результат
Депрессии вообще	40	30 (75%)	40	30 (75%)
Эндогенные депрессии	32	24 (75%)	6	0
Шизофренические депрессии	4	2	12	8
Реактивные депрессии	4	2	22	22

ВЫБОР ПРЕПАРАТА И ДОЗИРОВКА

При конкретизации схемы лечения и выборе нужного препарата психиатр должен знать лечебные свойства основных групп психотропных веществ, особенности их действия на соматическую и психическую реактивность больных (индивидуальная чувствительность, привыкание к препарату), роль сопутствующих явлений в лечебном процессе и т. д.

Многочисленные терапевтические исследования показали, что нейролептики воздействуют на подавляющее большинство психотических синдромов. Однако наиболее слабой оказалась их эффективность при кататоническом ступоре в рамках шизофренического процесса и при наличии этого синдрома в клинической картине других психозов.

Согласно нашим исследованиям, нейролептики оказывают влияние на эти синдромы в 7,5% случаев, тогда как состояния возбуждения поддаются лечению этими препаратами в 78% случаев. Особенно эффективным оказалось воздействие нейролептиков на шизофренный и шизофреноподобный бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение различного генеза, разорванность мышления, психические автоматизмы, психотический страх, ажитированную депрессию, маниакальные синдромы, делириозные и аментивные состояния.

Антидепрессанты с различной химической структурой оказывают терапевтическое воздействие преимущественно на депрессивные симптомы, при этом чем меньше в этиологии последних реактивных и органических компонентов, тем быстрее наступает эффект. Навязчивости в известной мере поддаются влиянию тимолептиков.

Психостимуляторы (психоэнергетики) оказывают положительное действие при чувстве усталости у неврастеников, при нарушении памяти у невротиков, а также при астении, гипорексии, пониженной психической активности и ослаблении умственной работоспособности.

Табл. 10 уточняет эффективность лечения различными группами психотропных средств по отношению к наиболее важным для практики невротических и психотических синдромов с учетом их нозологической принадлежности.

В табл. 11 (заимствованной у Hertrich и модифицированной нами) схематически представлена чувствительность различных психопатологических симптомов к психотропным средствам. Эти данные, полученные на основе анализа результатов лечения больных с различными нозологическими единицами, синдромами и симптомами, могут оказаться полезными при обсуждении терапевтического плана и ожидаемой эффективности психофармакологической терапии.

Табл. 12 приводится для облегчения общей ориентировки при выборе наиболее пригодного препарата для данной психотической картины.

Таблица 10

	Препараты	Симптомы и синдромы	Нозологическая единица
НЕЙРОЛЕПТИКИ	С широким спектром действия, затормаживающие, анксиолитические	Возбуждение и страх психотической природы, бредовое настроение, бурная бредовая продукция, ажитированная депрессия	Приступообразно протекающая шизофрения, циклоидные психозы, циклофреническая мания, инволюционные психозы, реактивная, невротическая и другие депрессии, симптоматические психозы
	Мощные, галлюцинолитические, антипсихотические	Относительно стабилизированная психотическая продукция при сохранности личности, хронические гипобулические и гипореактивные состояния с наличием продукции или без нее	Ядерная шизофрения в процессуальной или дефектной стадии, циклофреническая мания, хронические психозы при органических заболеваниях
АНТИДЕПРЕССАНТЫ	С нейролептическим компонентом	Депрессия с элементами возбуждения и страха	Циклофреническая меланхолия, инволюционные психозы
	Тимолептики в узком смысле слова	Депрессия в своей классической триаде, меланхолический бред	Циклофреническая меланхолия, глубокие, «витальные» депрессии другого происхождения
	Тимеретики	Апато-депрессивные синдромы	Хроническая меланхолия и шизофрения, затянувшиеся инволюционные депрессии
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ		Непсихотическая напряженность и страх, вегетативные явления	Неврозы, психопатии, церебрастении
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ		Непсихотическая подавленность, апатия, астения, разбитость, гипобулия	Гипостеническая неврастения, церебрастения, истощение, постинфекционная слабость

В таблицу включены преимущественно препараты, которые нашли широкое применение в практике.

Психиатрическая фармакотерапия действительно внесла большую ясность в вопрос о том, какой из препаратов наиболее эффективен при определенных синдромах. С этой точки зрения медикаментозное лечение является более специализированным, профилированным и целенаправленным методом по сравнению с другими соматотерапевтическими методами. Несмотря на это, во многих случаях выбор препарата производился эмпирически, наугад. Поэтому при лечении психотропными медикаментами следует руководствоваться правилом: если применяемый препарат в течение месяца не дает хотя бы минимального лечебного эффекта, едва ли можно ожидать положительного воздействия на данного больного, и лекарство нужно заменить или сочетать его с другим психотропным средством.

Таблица 11

I. Симптомы, очень хорошо поддающиеся влиянию	Возбуждение, агрессивность и страх психотической природы, раздражительность и аффективная возбудимость, «шизофреническая» спутанность и скачки мыслей
II. Симптомы, хорошо поддающиеся влиянию	Зрительные галлюцинации, гиперкинезы и двигательная буря, бредовое настроение и связанные с ним психотические явления, слуховые галлюцинации
III. Симптомы, поддающиеся влиянию в разной степени	Ипохондрически-сенестопатические ощущения, ступор, псевдогаллюцинации, галлюцинации, отсутствие интересов, гиперсексуальность
IV. Симптомы, слабо поддающиеся влиянию	Отчужденность, паралогичное мышление, навязчивые мысли, систематизированный параноидальный бред, аффективная уплощенность, нарушение внимания, диссимуляция
V. Симптомы, едва поддающиеся влиянию	Аффективно-волевые нарушения, аспонтанность, неспособность к принятию решения, нарушение сосредоточения внимания, деменция органического типа

Таблица 12

Группа психофармакологических средств	Препараты	Картина заболевания
Нейролептики	Хлорпромазин, тиопроперазин, бутирилперазин, галоперидол, перфеназин, прохлорперазин, трифлуперазин, флуфеназин, прометазин, клопентиксол, резерпин, промазин, тиопропазат	Бурная кататония и страхи, экспансивно-маниакальный синдром, параноидный синдром, подострая шизофрения, острые формы реакции, сопровождающиеся состоянием тяжелого возбуждения
	Левомепромазин, перазин, хлорпротиксен, протипендил, трифлупромазин, проперциазин	Умеренная ажитированность, легкая депрессия, аффективно-волевые расстройства для амбулаторной и поддерживающей терапии
Переходная группа мягких нейролептиков и тимолептики	Тиоридазин, мепазин, опипрамол, опиум	Неврозоподобная ипохондрия на депрессивном фоне, ажитированность
Антидепрессанты	Имипрамин, дезипрамин, дибензепин, амитриптилин, нортриптилин, ингибиторы моноаминоксидазы	Депрессия с выраженной подавленностью

Индивидуальная чувствительность

Причины, по которым данный психотропный препарат при наличии одной и той же психотической картины на одного больного воздействует, а на другого — нет, остаются невыясненными. Бесспорным, однако, является наличие известной индивидуальной чувствительности к психотропным веществам. В реальности этого явления убеждают нас и собственные клинические наблюдения. Выяснилось, что на некоторых больных лишь определенный препарат оказывает терапевтическое воздействие, в то время как к другим родственным медикаментам эти же больные остаются полностью рефрактерными. В этой, все еще новой, области клинической психофармакологии, а именно в области корреляции между химическим строением вещества и соматической, а также психической реактивностью психически больных, необходимо провести обширные клинические и экспериментальные исследования. На некоторые вопросы, связанные с этой проблемой, фармакогенетика уже пролила некоторый свет.

Еще Kuhn отметил, что имипрамин не оказывает действия на депрессивную симптоматику у некоторых больных, а также у их кровных родственников. Те и другие, однако, положительно реагируют на дезметилипрамин. У других больных имипрамин не дает терапевтического эффекта, но они хорошо реагируют на опипрамол. Данные обследования Angst (1963) 60 кровных родственников, прошедших лечение имипрамином по поводу эндогенной депрессии, показали известную статистическую достоверность эффективности или неэффективности данного препарата. Этот автор предполагает, что реагирование больных на имипрамин отчасти обусловлено нозологической единицей, т. е. биохимическими особенностями патогенеза заболевания.

В других исследованиях подчеркивается, что во многих случаях имеет место генетически обусловленное предрасположение к заболеванию, но для возникновения последнего необходим строго специфический внешний раздражитель. Иногда таким раздражителем является препарат, под воздействием которого развивается болезненный процесс. Так, фенотиазины вызывают экстрапирамидную симптоматику преимущественно у генетически предрасположенных людей, а фенелзин дает побочный эффект лишь у лиц, организм которых инактивирован медленным введением гидразида изоникотиновой кислоты.

Описанные выше тонкие различия в терапевтической активности отдельных препаратов представляют серьезное, хотя и косвенное, доказательство того, что точкой приложения этих медикаментов является ферментативный уровень. К такому пониманию присоединяется и Kuhn, который предполагает, что наследственно обусловленные различия в антидепрессивной активности имипрамина и дезметилипрамина определяются отсутствием дезметилирующих аминов.

Привыкание

Другим интересным явлением в области психиатрической фармакотерапии является так называемое привыкание к действию психотропных препаратов. Клинические наблюдения показывают, что данный препарат после употребления его в течение известного времени теряет лечебный эффект. Объяснить это явление все еще не представляется возможным.

Это связано, вероятно, с биохимической адаптацией организма, однако следует учитывать и психогенные механизмы, о которых подробнее говорится в разделе о фармакотерапевтических предпосылках психотерапии неврозов. С этими вопросами связано и возникновение абстиненции при употреблении психотропных средств — проблема, рассматриваемая более обстоятельно в разделе об осложнениях. В тех случаях, когда наблюдается привыкание к препарату, необходимо его заменить.

Дозировка

Для фармакотерапии особенно существенным является определение оптимальной дневной дозы и схемы, согласно которой следует начинать, проводить и прекращать лечение.

Положение о том, что дозировка и схема применения медикамента должны определяться индивидуально, остается ведущим и в психиатрической фармакотерапии. Приведенные в тексте средние дозы являются лишь ориентировочными. На практике рекомендуется начинать лечение с назначения еще меньших доз и, постепенно повышая, доводить их до максимальной дозировки; последняя в конечном счете зависит от поставленной лечебной задачи[1].

При определении величины дозы следует всегда иметь в виду и так называемую терапевтическую широту препарата. Терапевтическая широта — это диапазон дозировок от начала действия медикамента до появления первых неприятных ощущений и побочных явлений. Терапевтическую широту можно также определить как соотношение между максимально переносимой дозой без наступления токсических эффектов и минимальной лечебно-действенной дозой. Чем меньше терапевтическая широта препарата, тем бо́льшая вероятность превысить допустимую дозировку. Это чревато возникновением побочных явлений, в связи с чем увеличение доз требует осторожности. Иногда определение дозы усложняется тем обстоятельством, что многие авторы считают некоторые побочные явления неизбежным условием лечебного эффекта. В то же время очень широкий диапазон дозировок многих препаратов не должен вызывать неуверенность. Величина диапазона доз обусловлена прежде всего слабой токсичностью большинства психотропных лекарств, что позволяет врачу маневрировать разнообразием дозировок применительно к тому или иному индивидуальному случаю.

Нейролептический порог

В связи с вопросом дозирования психофармакологических медикаментов, в особенности нейролептиков, представляют интерес результаты исследований Haase (1953—1954). Как известно, он впервые обратил внимание на то, что появление экстрапирамидных симптомов в процессе нейролептической терапии является индикатором наступления лечебного действия препарата.

Изменения тонкой моторики, проявляющиеся в почерке при поражении экстрапирамидной системы, говорят о редуцировании психической энергетического уровня и являются, по выражению Hasse, conditio sine quanon наступления антипсихотического эффекта. Возникновение тонких признаков гиперкинетико-гипокинетического синдрома Haase называет нейролептическим порогом. Появление этого порога определяется взаимоотношениями между химической структурой препарата, его дозой и индивидуальной реактивностью центральной нервной системы больного.

[1] Не меньшее значение имеет метод ударных доз, особенно при купировании возбуждения и лечении депрессий. *Прим. ред.*

Посредством систематического контролирования почерка, в котором раскрываются возможное возникновение экстрапирамидного гипокинеза и степень его выраженности, объективно устанавливается, не превышена ли доза препарата, т. е. не наступили ли явления кумуляции медикамента. Haase отмечает, что наличие актуальной клинической картины (состояние сильного возбуждения, кататоническая скованность, маниакальное состояние, психопатически мотивированное или органически обусловленное возбуждение и т. п.) обязывает к применению доз, превышающих нейролептический порог. В других случаях (при неврозах, психогенных реакциях без бурной симптоматики, при органически обусловленных изменениях характера, а также при необходимости комбинировать нейролептики с антидепрессивными средствами и т. д.) дозировка нейролептиков должна быть ниже нейролептического порога, иначе говоря, в подобных случаях используется транквилизирующее действие нейролептиков.

Целесообразность применения транквилизирующих доз нейролептиков должна определяться и регулироваться в зависимости от степени выраженности таких сопутствующих явлений, как легкое чувство усталости, сонливости, своеобразная адинамия и расслабленность мускулатуры. Подобные жалобы сигнализируют о том, что максимальная терапевтическая доза препарата превышена и, если нет достаточных оснований, дозу медикамента не следует увеличивать.

Величина дневной дозы зависит от особенностей индивидуальной реакции больных на психотропные медикаменты. Доказано, например, что женщины более чувствительны к психофармакологическим средствам, тогда как закономерной зависимости между переносимостью препарата и телосложением, весом, возрастом (за исключением детского и старческого) не установлено[1].

Кривая повышения дозы не всегда одинакова. При применении слабых и средних нейролептиков дозу препарата можно увеличивать сравнительно быстро, в то же время мощные нейролептики, вызывающие тяжелые экстрапирамидные явления, требуют постепенного и осторожного наращивания дозы. При лечении тимолептиками ввиду возможности возникновения более бурных вегетативных симптомов дозу препарата повышать следует медленно[2]. При смене способа применения медикамента нужно учитывать, что доза его при пероральном приеме выше, чем при парентеральном введении.

При определении доз психотропных веществ и при разработке схемы их применения необходимо учитывать следующие особенности:

1) некоторые тимолептики, например имипрамин, в очень высоких розах вызывают нейролептические явления, хотя и умеренно выраженные;

2) слабые нейролептики, применяемые многократно в дозах выше средних, могут вызывать двигательное возбуждение, характерное для мощных нейролептиков;

3) мощные нейролептики, используемые в минимальных дозах, оказывают так называемый седативно-затормаживающий эффект, характерный для слабых нейролептиков[3];

[1] Тем не менее все эти факторы должны обязательно учитываться при выборе дозы препарата. *Прим. ред.*

[2] Это правило должно применяться с исключениями, так как медленное повышение доз и их недостаточный уровень нередко приводят к затяжному течению депрессий, возможно, в связи с наступающей адаптацией к препарату. *Прим. ред.*

[3] Кроме того, обнаруживают стимулирующее влияние, особенно пиперозиновые производные фенотиазинового ряда и бутирофеноны. *Прим. ред.*

4) нейролептики с умеренной и слабой силой действия в малых дозах обладают тимолептическими свойствами, особенно когда экстрапирамидные побочные явления, вызываемые этими медикаментами, устраняются посредством антихолинергически действующих препаратов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СХЕМЫ

Важной особенностью фармакотерапии по сравнению с другими биологическими методами лечения является использование схемы проведения терапии. Фармакотерапевтический метод раскрывает широкие возможности для построения различных схем лечения, соответствующих актуальной психотической симптоматике, индивидуальной чувствительности к препарату с учетом побочных явлений и осложнений, вызываемых им.

В практике чаще всего используются следующие схемы лечения психотропными средствами.

1. Быстрое, в течение 1—2 дней, доведение дозы до оптимальной; дозу эту сохраняют в процессе всего периода лечения.

2. Медленное наращивание дозы до максимальной в течение 7—10 дней; затем эту дозу поддерживают в продолжение всего курса лечения.

3. Так называемый метод зигзага (Neumann), при котором лечение нейролептиками производят периодически по нескольку дней сравнительно высокими дозами, в интервалах препарат не назначают либо применяют минимальные дозы этих препаратов. В связи с быстрым наращиванием дозы нейролептиков можно ожидать появления более резко выраженных экстрапирамидных симптомов.

4. Интермиттирующая медикация (лечение с паузами), при которой в процессе лечения делают перерывы по 5—6 дней. Этот метод позволяет отграничить симптомы данного психоза от явлений, рассматриваемых как побочный эффект медикамента. Лишь в паузах, когда больной не подвергается влиянию психофармакологических средств, терапевт может оценить действительную выраженность психотической симптоматики: она лишена артефактов, образующихся в результате лечения психотропными средствами.

При подобной интермиттирующей медикации, в особенности когда этим методом проводится поддерживающая терапия, Olson и Petersen предлагают в паузах давать плацебо, что, согласно их сравнительным исследованиям, делает этот метод более эффективным.

5. Шоковый метод, который предусматривает использование больших доз препаратов. Так, дважды в неделю назначают больным нейролептики в очень высоких дозах, с тем чтобы вызвать у них химиошок (Coirault et al.), либо применяют тимолептики до момента возникновения делириозной картины (Grahmann, Peters).

Эти методы базируются на предположении, а также на эмпирических данных, что после подобных состояний наблюдается быстрое улучшение клинической картины психоза. Однако эти методы опасны: нейролептический химиошок может вызвать тяжелые осложнения, а фармакогенный делирий часто приводит к смертельному исходу.

6. Альтернирующий метод, который заключается в последовательной смене различных психотропных препаратов.

Комбинированные методы

Для достижения лечебного эффекта в фармакотерапии, как правило, используется только один препарат. Если данный медикамент не привел к желаемому результату, следует назначить более сильнодействующий препарат из той же или другой химической группы. Если же и он окажется неэффективным, нужно применить комбинацию медикаментов. Labhardt подчеркивает, что комбинированная терапия имеет свои преимущества и свои недостатки. Положительной стороной здесь является то, что желательное действие можно усилить, а ненужное или вреднее — устранить. Слабая же сторона этих методов заключается в том, что нам не всегда ясно, какими средствами и какими дозами препарата можно добиться нужных результатов.

Под комбинированной терапией в узком смысле слова понимается (Moller) одновременное применение двух медикаментов, действующих синергически для достижения желаемого лечебного эффекта; в отношении нежелательных побочных явлений они действуют антагонистически или имеют различные точки приложения. При полезных комбинациях используются главным образом синергические свойства препаратов; при этом синергизм понимается как взаимодействие двух видов медикаментов. В одном случае имеет место чисто алгебраическое суммирование (аддитивное действие), а в другом — вещества взаимно усиливают эффективность своего влияния. В последнем случае подразумевается потенцирование действия. При антагонистической комбинации препараты, влияющие на одни и те же функции, взаимно подавляют или устраняют свои фармакологические эффекты.

Согласно Hippius, в практике медикаментозные комбинации показаны в следующих случаях.

1. Когда поперечный разрез психоза настолько разнообразен, что лишь после применения двух или более психотропных препаратов может быть оказано воздействие на все прицельные симптомы. В этих случаях часто наблюдается смешанная и биполярная структура психоза или же в нем участвуют крайне гетерогенные синдромы.

2. Если в процессе психического заболевания симптоматика меняется: на передний план выступают то одни, то другие прицельные симптомы.

3. Когда сопутствующие явления соматической или психической природы необходимо предотвратить или устранить.

Ниже приводятся комбинации, применяемые в практике.

а) Комплементарная нейролепсия (Petrilowitsch). Назначается затормаживающий нейролептик с широким спектром действия одновременно с мощным антипсихотическим, «галлюцинолитическим» нейролептиком, например при обострении параноидной формы шизофрении, с целью купирования состояния возбуждения, а также для воздействия на относительно стабилизированный и длительно выкристаллизированный бред.

б) Нейролептики в сочетании с транквилизаторами или седативными средствами.

в) Антидепрессанты с транквилизаторами или седативными средствами. Следует иметь в виду, что сочетание антидепрессивной терапии с седативно-гипнотическими препаратами усиливает тенденцию к делириозным реакциям, особенно если данный тимолептик обладает выраженными седативно-гипнотическими свойствами (например, амитриптилин).

г) Нейролептики с антидепрессантами (контрастная терапия по Petrilowitsch).

д) Медленно действующие психотропные вещества, например имипрамин и резерпин, до наступления их эффекта следует сочетать с быстродействующими препаратами, например с хлорпромазином, хлорпротиксеном, левомепромазином и др. Психофармакологические средства можно сочетать с так называемыми корректорами, когда в процессе лечения возникают сопутствующие явления, мешающие нормальному ходу лечения: объективные (особенности терапии) и субъективные (переживания больных). Подробнее эти вопросы излагаются в главе «Коррекция фармакотерапии».

е) Особенно большую роль играют комбинации психотропных средств с другими соматотерапевтическими методами (главным образом с электрошоковой терапией и инсулиновой комой). При использовании таких комбинаций необходимо учитывать ряд эмпирически установленных фактов. Хорошо известно, например, что крайне опасно применять электрошоковую терапию ранее 7 дней после прекращения курса лечения резерпином. Вызываемая последним гиперсимпатикотония затрудняет восстановление дыхательного рефлекса. Согласно Delay, при прогрессирующей нейролептической импрегнации не рекомендуется прибегать к судорожным методам лечения. Установлено, что хлорпромазин у подопытных животных в очень высоких дозах вызывает тяжелые расстройства дыхания. Не рекомендуется назначать высокие дозы нейролептиков за несколько часов до применения электрошока. Использование резерпина при проведении инсулиновых ком требует осторожности ввиду опасности удлинения коматозного состояния. Комбинация указанных соматотерапевтических методов с нейролептиками допустима, но без одновременного насыщения организма барбитуратами.

Несовместимость

Обогащение психиатрической терапии комбинированными методами лечения потребовало от врача знания несовместимости отдельных групп психофармакологических средств и их сочетаний с другими лечебными препаратами и процедурами. При применении вредных комбинаций действуют те же фармакодинамические закономерности, что и при полезных. Большинство вредных сочетаний медикаментов является следствием взаимного потенцирования нежелательных воздействий, а некоторые комбинации — результатом аддитивного действия сходных препаратов. В остальных случаях интоксикация обусловливается индивидуальной чувствительностью к определенной комбинации медикаментов. К вредным сочетаниям следовало бы отнести и те, которые приводят к наркомании, например одновременное употребление психостимуляторов и гипнотиков.

Одна из наиболее изученных несовместимостей — сочетание ингибиторов моноаминоксидазы с трициклическими антидепрессивными средствами (иминодибензил, иминостилбен, дибензоциклогептадиены, дигидроантрацены); в результате такой комбинации возникает синдром возбуждения, спутанность сознания и даже истинный делирий. Наблюдаются осложнения, сопровождающиеся вегетативными симптомами: тахикардией, резким снижением артериального давления вплоть до

тяжелого коллапса, обильной потливостью, тошнотой. Вследствие угнетения фермента моноаминоксидазы происходит быстрое повышение концентрации свободных аминов. Поэтому, как правило, применение ингибиторов моноаминоксидазы после введения имипрамина переносится хорошо и, наоборот, употребление имипрамина после ингибиторов моноаминоксидазы приводит к указанным выше экзогенным картинам. Причина этого явления кроется в синергизме действия свободных моноаминов и трициклических тимолептиков — синергизм, выражающийся в тяжелых состояниях возбуждения преимущественно гиперсимпатикотонического характера. Лучшей профилактической мерой против этого серьезного осложнения является двухнедельный интервал с момента прекращения лечения ингибиторами моноаминоксидазы.

Отдельные авторы указывают на несовместимость ингибиторов моноаминоксидазы с препаратами фенотиазина. Заслуживает внимания сообщения Helmchein и Hippius о том, что одновременное применение противоглистного лечения пиперазином с нейролептической терапией (перазином, содержащим пиперазиновую боковую цепь) может стать причиной нервно-психических осложнений (делирий и др.).

Осложнения возможны и при использовании последовательной комбинации нейролептиков, тимолептиков и транквилизаторов. Нежелательным является сочетание бициклических соединений (гидроксизин, азациклонил и др.) с фенотиазином или с ингибиторами моноаминоксидазы.

Разумеется, по вопросам несовместимости в психофармакологии даже узкий специалист не в состоянии полностью охватить все открытия,

Таблица 13

	Резерпин	Фенотиазины	Пиперидиновые фенотиазины	Пиперазиновые фенотиазины	Иминодибензилы	Гидразины	Опиаты	Барбитураты	Бициклические соединения	Соединения имида глютаровой кислоты	Мепробаматы
Резерпин		(+)	+	—	(+)	—	—	(+)	++	(+)—	+
Фенотиазин	(+)		+	—	—	—	++	+	—	(+)	+
Пиперидиновые фенотиазины	+	+		(+)	—	—	(+)	++	—	(+)	+
Пиперазиновые фенотиазины	—	—	(+)		—	—	—	(+)	++	—	(+)
Иминодибензилы	(+)	—	—	—	——	——	+	+	++	—	+
Гидразины	—	—	—	—	+	——	(+)	(+)	——	—	++
Опиаты	—	++	(+)	—	+	(+)	(+)		++	+	+
Барбитураты	(+)	+	++	(+)	+			—		+	+
Бициклические соединения	++	—	—	++	++	——	++	—		——	+
Соединения имида глютаровой кислоты	(+)—	(+)	(+)	—	—	—	+	+	——		+
Мепробаматы	+	+	+	(+)	+	++	+	+	+	+	

Условные обозначения:

++ очень хорошая сочетаемость ввиду потенцирующего действия или взаимного исключения побочных явлений;
+ хорошая сочетаемость с усилением неспецифического седативного эффекта;
(+) возможны отрицательные результаты при сочетании: выраженные побочные явления или взаимное исключение специфического психотропного действия;
— очень опасная комбинация: тяжелые побочные явления.

эмпирически и теоретически обоснованные. В этом отношении может оказаться практически полезной табл. 13, заимствованная в справочнике фирмы Boehringer (Мангейм, 1961).

При проведении всех видов комбинированного психофармакологического курса лечения полезна модифицированная нами схема Hippius, Kanig и Selbach (рис. 11).

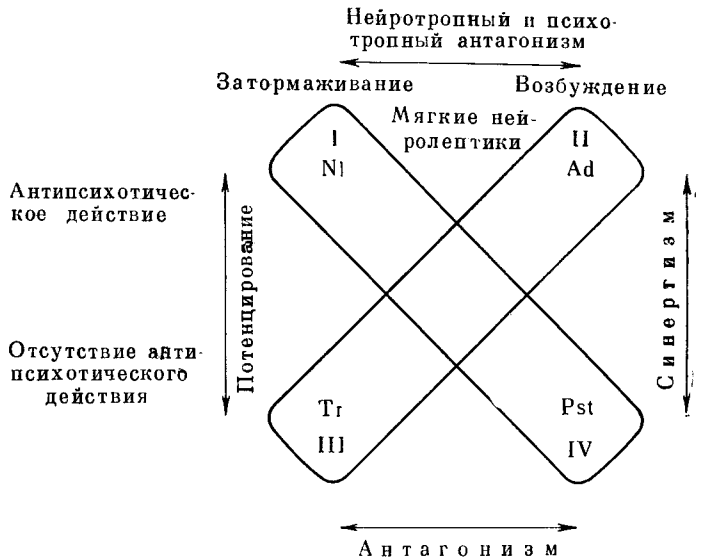


Рис. 11.

Nl — нейролептики, Ad — антидепрессанты, Tr — транквилизаторы, Pst — психостимуляторы. Опасные комбинации: I и III, II и IV. Допустимые комбинации: I и II, III и IV.

Широкое применение психотропных средств позволило выявить их несовместимость с некоторыми пищевыми продуктами и другими веществами. Ингибиторы моноаминоксидазы, употребляемые одновременно с пикантными сортами брынзы, особенно распространенными в западных странах, вызывают гипертонические кризы, а в отдельных случаях субарахноидальные кровоизлияния. Английский автор Villiers описал ряд таких осложнений и сопоставил их с литературными данными. Механизм возникновения кризов объясняется следующим образом. При нормальном состоянии организма аминокислота тирамин быстро инактивируется ферментом моноаминоксидазой. Когда этот фермент угнетен тем или иным медикаментом, дезактивация тирамина прекращается. Последний, накапливаясь в тканях, вызывает повышение артериального давления; этому способствует большое количество тирамина, содержащегося в указанных сортах брынзы[1].

Осложнения подобного характера наблюдаются и при употреблении ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с эфедрином, гипнотическими средствами и барбитуратами. Механизм этих осложнений не вполне выяснен.

[1] Примерно аналогичная несовместимость возникает при сочетании ингибиторов моноаминоксидазы с бобовыми, копченой сельдью, бананами, некоторыми сортами красного вина. *Прим. ред.*

В практической работе врача очень важно учитывать следующее: больной, который принимает психотропные средства, в особенности нейролептики, не должен употреблять алкоголь даже в минимальном количестве в связи с потенцирующим взаимодействием этих медикаментов с алкоголем. Это особенно важно в отношении лиц, профессия которых связана с вождением транспорта.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Способы применения психотропных препаратов и формы последних весьма различны. Пути введения медикамента (per os, парентерально и т. д.) чаще всего определяются картиной болезненного процесса.

Самый распространенный способ приема препарата — пероральный (таблетки, драже). Этот способ связан с определенными трудностями, когда доза медикамента велика. Обилие таблеток, подлежащих приему, позволяет больному, относящемуся к терапии негативно, часть таблеток прятать под язык. Если таблетки неприятны на вкус, раздражают или анестезируют слизистую оболочку рта, целесообразно заменить их драже, которые, как известно, покрыты слоем сахара или другим приятным на вкус веществом.

Удобной формой для приема лекарств являются капли. Они широко назначаются больным, которые пытаются прятать лекарство (таблетки) во рту. Капли особенно пригодны для применения в детском возрасте: их можно смешивать с молоком, сиропами и другими приятными на вкус жидкостями.

Внутримышечное введение лекарства обычно производится в начале лечения, когда необходим быстрый лечебный эффект или при упорном отказе больных принимать медикаменты per os. Рекомендуется при первой же возможности перейти к пероральному способу, так как внутримышечное введение некоторых психофармакологических препаратов вызывает болезненные инфильтраты.

Внутривенное введение препарата используется гораздо реже, преимущественно в тех случаях, когда сильное психомоторное возбуждение невозможно купировать другим путем. Обычно вводят лишь несколько ампул в первые 1—2 дня, затем следует перейти к внутримышечному или пероральному способу. Как отмечает Haase, при быстром введении нейролептиков в дозах выше нейролептического порога, помимо седативного действия, развивается также повышенная сонливость. Интересен тот факт, что при быстром внутривенном введении лекарства редко возникают грубые экстрапирамидные симптомы, так называемый «эффект неожиданности» экстрапирамидной нервной системы. Однако нужно помнить, что в последующие дни этот эффект исчезает и во избежание серьезных осложнений внутривенное введение следует прекратить, а дозу препарата уменьшить.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Под понятием «поддерживающая терапия» подразумевается длительное применение психотропных средств после того, как основное лечение психофармакологическими средствами или другими соматотерапевтическими методами уже завершено, либо имеются определенные противопоказания, либо когда отсутствуют условия для проведения основной терапии. Этот вид лечения называется также продолжитель-

ной терапией, или длительной терапией. Она рассчитана на месяцы, годы.

Поддерживающая терапия в таком виде, как она применяется в практике, имеет две разновидности.

А. Поддерживающая терапия в узком смысле слова. В этом случае речь идет о продолжительном приеме препаратов для получения более устойчивой ремиссии после малоэффективного соматотерапевтического курса лечения. Объектами этого вида терапии являются хронически больные или те, у которых наблюдаются периодические обострения психоза. В таком смысле поддерживающая терапия служит также вспомогательным средством реабилитационного комплекса, эффективность которого у хронически больных бесспорна.

Б. Поддерживающая терапия как психопрофилактический метод. Применение психотропных средств у больных, находящихся в состоянии устойчивой ремиссии, даже полностью включившихся в жизнь и в трудовые процессы, является в сущности не активным лечением, а профилактикой новых приступов, направленной на сохранение в течение возможно более длительного времени положительного результата проведенного лечения.

Уместно вспомнить, что фармакотерапия позволила впервые говорить об активной психопрофилактике некоторых психических заболеваний. Хотя взгляды многих авторов по этому вопросу различны, мы думаем, что в особенности при приступообразных и прогредиентных формах шизофрении продолжительный прием нейролептиков (при хорошей переносимости) укрепляет ремиссию и отдаляет или смягчает рецидивы. Если, несмотря на поддерживающее лечение, все же возникает обострение психоза процессуального или реактивного характера, то оформление нового приступа, его купирование происходят часто легче и быстрее.

Наоборот, при фазопротекающих психозах из группы циклофренических или стоящих близко к ним поддерживающая терапия, по мнению многих авторов, должна проводиться весьма ограниченно, а, с нашей точки зрения, она нецелесообразна, так как приводит к ряду нежелательных изменений и в структуре, и в динамике психоза: происходит так называемый патоморфоз клинической картины, течение психоза становится почти непрерывным с частой сменой фаз и т. д. В подобных случаях, особенно в инволюционном возрасте, симптоматика все больше отклоняется от классических описаний. Как подчеркивает Petrilowitsch (1968), «нарастает монотонная ажитированность, стереотипизация психомоторики, усиливается переход к бедным по содержанию расстройствам настроения, сопровождающимся страхами, дисфорией и ипохондрическими чертами». Помимо этого, может наступить затягивание депрессивного бреда при полном устранении соответствующего настроения.

Применение поддерживающей терапии — в терапевтическом и профилактическом плане — связано с выбором медикамента. В самых общих чертах препараты должны отвечать следующим критериям:

1) обладать выраженным антипсихотическим эффектом;

2) оказывать слабое токсическое действие, иметь большую терапевтическую широту;

3) вызывать слабый седативный эффект во избежание снижения работоспособности больных;

4) если в каждом данном случае побочные явления неизбежны, они должны легко корригироваться доступными средствами.

В последнее время известное распространение получили так называемые депо-препараты (например, депо-флуфеназин), при парентеральном введении сохраняют на 2—3 недели необходимую концентрацию медикамента в крови. Препараты, обладающие такими свойствами, особенно полезны, когда больные из-за негативного или бредового отношения к лечению не склонны принимать лекарства сами. Основная

форма поддерживающей терапии требует, однако, перорального применения медикамента.

Ниже приводятся дополнительные правила при поддерживающей терапии.

1. Лечение продолжают длительное время, а при отсутствии соматических и психических противопоказаний не прерывают даже в тех случаях, когда у больных не обнаруживаются признаки психоза и когда больные хорошо устроены в трудовом и социальном отношении. Имеются данные (Callant et al.; Degkwitz, Wenzal et al.), говорящие о том, что если резко оборвать поддерживающую терапию, могут возникнуть так называемые явления прерывания: психомоторное возбуждение, бессонница, напряженность, вегетативные явления (потливость, тошнота, рвота и диарея), обострение психотической симптоматики.

2. Внимательно следят, не возникают ли длительные нарушения нервной системы, т. е. не развилось ли особое психическое состояние — так называемый фармакогенный дефект личности со своеобразными физическими и психическими явлениями.

3. В процессе поддерживающей терапии часто возникает выраженный депрессивный синдром, требующий особого внимания. В этих случаях особенно полезна комбинация препарата с антидепрессантами.

4. В течение всего периода проведения поддерживающей терапии требуется наблюдение за состоянием соматических и психических функций больного; при необходимости основное лечение комбинируют с корригирующими средствами при часто возникающих побочных явлениях: гипотонии, увеличении веса тела, бессоннице, акатизии и т. п. (И. Г. Равкин и Н. Ф. Самтер и др.).

Наиболее правильным методом применения поддерживающей терапии, в особенности фармакопрофилактики, является прием лекарств самими больными. Тот факт, что человеку, еще недавно находящемуся на лечении в психиатрическом учреждении со всеми присущими последнему ограничениями и контролем, доверяют принимать лекарства самому, дает существенный психотерапевтический эффект. Больной воспринимает это указание врача как свидетельство полной веры в восстановление его психических способностей. Такой больной непроизвольно ставит себя в ряд с другими известными ему больными, например больными диабетом, которые в течение продолжительного времени принимают драже или таблетки, благодаря чему они становятся полноценными и полноправными членами общества. Тем самым и общество проявляет большую терпимость к больному, которого врачи считают достаточно сознательным и доверили ему самостоятельно активно продолжать свое лечение.

Необходимо отметить, что проведение поддерживающей терапии требует серьезного внимания со стороны членов семьи, которые также обязаны следить за регулярностью приема больным лекарства. Не меньшая ответственность лежит на диспансерах, систематически проверяющих регулярность приема больными назначенных им лекарственных средств (проба Forrest).

В этом направлении ряд ценных рекомендаций организационного характера дают в своих работах В. Г. Левит и Н. Н. Зак. Конкретные сведения об особенностях поддерживающей терапии при отдельных психозах (шизофрения, циклофрения и др.) даны нами в главе о лечении этих заболеваний.

ВОЗРАСТНОЙ ФАКТОР И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Составление лечебного плана, выбор препаратов и вся динамика фармакотерапевтического процесса в значительной мере зависят от возраста больного, поскольку он определяет своеобразие реактивности организма по отношению к действию психотропных медикаментов.

Детский возраст

Фармакотерапия детского возраста в принципе строится на тех же показаниях и противопоказаниях, что и фармакотерапия взрослых. В то же время построение лечебного плана и выбор психофармакологических препаратов определяются как особенностями психических заболеваний у детей, так и своеобразием реактивности растущего организма и личности ребенка по отношению к действию психотропных веществ. Кроме того, лечение психических заболеваний у детей предусматривает большую роль психотерапии, социотерапии и различных педагогических мероприятий.

Оценивая роль психофармакологических препаратов в детской психиатрии, Lutz подчеркивает, что в этой области можно говорить и о так называемых относительных показаниях. Последние оправданы ограниченностью организационных и технических возможностей для хорошего обслуживания некоторых категорий больных, например страдающих олигофренией или больных с глубоким снижением личности, которые содержатся в специальных учреждениях не столько для лечения, сколько для ухода. Малочисленный персонал не может справиться с беспокойными больными из-за отсутствия достаточных педагогических мер воздействия Психотропные препараты, обладающие седативными свойствами, оказались особенно полезны для поддержания относительного порядка в этих учреждениях.

В заключение следует отметить и то обстоятельство, что разнообразные эффективные методы, широко применяемые при лечении взрослых, крайне редко используются при лечении детей, например электрошоковая терапия.

Мы считаем, что фармакотерапия психических заболеваний в детском возрасте должна сообразовываться со следующими моментами.

1. Оздоровительный процесс как при психогенных, так и при эндогенных, симптоматических и органических психозах в детском возрасте протекает по иным закономерностям, чем у взрослых. Психотерапевтические факторы играют здесь большую роль, особенное же значение приобретают личные качества врача и остального медицинского персонала. Задачи терапии становятся еще более трудными в связи с отрывом ребенка от матери, присутствие и любовь которой являются решающим фактором для его психического здоровья и созревания[1].

2. Реактивность детского организма на психотропные средства — причина нередких, порой неожиданно возникающих побочных явлений и осложнений, часть из которых резко отлична от соответствующих явлений у взрослых больных.

3. Контроль за лечебным процессом со стороны врача крайне затруднен: дети обычно не в состоянии правильно понять и сформулировать те соматические и психические изменения, которые возникают у них в результате приема медикаментов.

В отношении выбора наиболее пригодного психотропного лекарства и его дозировки в общих чертах можно сказать, что и здесь применяются те же препараты, которыми пользуются взрослые. Все же целесообразно руководствоваться приводимыми ниже правилами.

1. Врач должен применять мало токсичные препараты, не вызывающие выраженного побочного эффекта. Так, из нейролептиков, помимо хлорпромазина, остающегося до настоящего времени самым распространенным медикаментом в психиатрической практике, во многих случаях

[1] Этот фактор, хотя и имеет большое значение, тем не менее не может считаться решающим. *Прим. ред.*

следует отдать предпочтение промазину (спарин) как менее токсичному. Пригоден левомепромазин, а также известный в детской психиатрии препарат минозин[1] (таблетки по 2 мг). Выраженные гипнотические свойства последнего и блокирование им психотического страха создают благоприятные условия для психотерапии. Colomb рекомендует сочетание хлорпромазина с галоперидолом: указанная комбинация сокращает длительность психоза, а иногда предотвращает переход его в хроническую форму.

В детской психиатрической практике, особенно в амбулаторных условиях, находит применение слабый нейролептик тиоридазин (мелерил), редко вызывающий побочные явления при использовании средних доз. Из тех же соображений рекомендуется и хлорпротиксен (труксал).

Corboz обращает внимание на то, что мощный нейролептик галоперидол, лишенный неприятного вкуса, в каплях принимается детьми без сопротивления; это делает его весьма удобным для длительного употребления. Популярен в детской психиатрии и такой препарат, как диксиразин (эзукос).

Переходя к антидепрессантам, необходимо прежде всего подчеркнуть относительно ограниченное применение этих медикаментов в детской психиатрии. Это объясняется тем, что депрессии в детском возрасте редки; кроме того, тимолептики плохо переносятся детским организмом. Corboz отмечает, что избирательно действующим средством при депрессиях у детей является имипрамин (тофранил), который в относительно малых дозах (10—30 мг) дает хороший результат. По мнению ряда авторов, при депрессивных картинах у детей благоприятное действие оказывает также опипрамол (инсидон), что обусловлено его выраженными седативными свойствами[2].

В педиатрической практике очень широко применяют транквилизаторы. Вследствие слабой токсичности они не опасны при повышении лечебной дозы, даже при приближении ее к токсической. Чаще используют мепробамат, гидроксизин, в особенности производные бензодиазепинов (хлордиазепоксид, оксазепам, диазепам).

В некоторых разделах детской психиатрии большое значение имеют психостимуляторы. В детском возрасте хорошо переносится центрофеноксин (люцидрил) в дозах от 2 до 50 мг в день (максимально от 200 до 300 мг), а также пиритиоксин (энцефабол) в дозах по 100 мг 2—3 раза в день. Психостимуляторы из группы амфетаминов противопоказаны детям, особенно в пубертатный период, так как они способствуют возникновению наркомании.

2. Дозировка психотропных медикаментов у детей также требует индивидуального подхода. Психиатру следует ориентироваться на более низкие дозы. Colomb рекомендует применять в раннем детском возрасте средние дозы нейролептиков, соответствующих четвертой части дозы для взрослых, а для более старшего возраста — половину дозы. Мы считаем эти нормы весьма относительными; целесообразно начинать лечение с малых доз и, постепенно повышая дневную дозу, довести ее до оптимальной. Дозировку для маленьких детей лучше всего определять по весу тела. Хлорпромазин обычно назначают по 1—2 мг на 1 кг веса.

[1] Тизерцинетта. *Прим. ред.*

[2] В нашей стране детские психиатры применяют имипрамин ограниченно, так как он более эффективен при депрессивно-меланхолическом синдроме, редко встречающемся у детей. Значительное чаще при депрессиях у детей используют амитриптилин. *Прим. ред.*

3. Как упоминалось выше, в детском возрасте есть опасность неожиданного возникновения более тяжелых побочных явлений и осложнений. Поэтому психотропные медикаменты целесообразнее применять у детей перорально и в более умеренных дозах; тем самым с большей уверенностью можно проверять индивидуальную реактивность в отношении лекарства.

4. Побочные явления и осложнения в детском возрасте те же, что и у взрослых. Очень часто в самом начале курса лечения нейролептиками наблюдаются нейродизлептические реакции даже при низких дозах: торсионный спазм, тризмус и расстройства глотания. Все эти явления переносятся детьми особенно тяжело. Паркинсонизм возникает у детей несколько реже, чем в зрелом возрасте. Нейролептики вызывают у детей картину псевдотабеса. Заболевание желтухой у детей встречается так же часто, как у взрослых. Taeschler обращает внимание на тот факт, что субтоксические дозы нейролептиков могут оказать тормозящее действие на целостное развитие детского организма. Chassagne подчеркивает, что применение нейролептиков вызывает в некоторых случаях астению и сомнолентность.

Назначение нейролептиков детям, страдающим сопутствующими инфекционными заболеваниями, анафилактическими состояниями, подвергнутым оперативному вмешательству, требует особой осторожности во избежание возможного развития тяжелого шока с переходом в коллапс и адинамию (Gayral, цит. по Chassagne)[1].

Известно, что дети более бурно реагируют на антидепрессанты. Отравление этими препаратами наступает у них при сравнительно низких дозах, протекает тяжело, иногда заканчивается смертью. Сказанное относится не только к трициклическим тимолептикам, но также к ингибиторам моноаминоксидазы.

При применении психостимуляторов необходимо иметь в виду, что к токсическим явлениям приводит сочетание амфетамина с тироксином.

Здесь следует привлечь внимание к еще одному интересному явлению, обусловленному интоксикацией в детском возрасте. Так, у детей, перенесших органическое заболевание мозга или страдающих кататонией, стимуляторы могут вызвать картину так называемого вегетативного шока, проявляющегося тяжелыми кризами, обильными вегетативными симптомами (центрально обусловленное повышение температуры тела, изменения пульса и артериального давления, выраженная сомноленция). В подобных случаях принимают меры согласно правилам борьбы с острыми интоксикациями (см. соответствующий раздел).

Пожилой возраст

Увеличение на земном шаре, особенно в странах, более развитых в экономическом и культурном отношении, числа пожилых людей, в том числе и страдающих психическими заболеваниями, обусловило появление новых проблем в области здравоохранения. Ряд сложных социальных, психологических и психиатрических проблем, связанных с пожилым и старческим возрастом, занимает важное место в клинической и профилактической медицине. Получила развитие геронтопсихиатрия; ее задачи представляют для психиатрии большой интерес, особенно с терапевтической точки зрения. Мы не можем согласиться с некоторыми мыслями, высказанными Walter-Büel, в частности с тем, что из основных методов лечения психических расстройств в пожилом возрасте на первое место следует поставить психотерапию, на второе — заботу о соматическом состоянии и лишь на третье место — психофармакотерапию.

[1] Применять нейролептики у детей следует особенно осторожно также при наличии остаточных органических поражений центральной нервной системы, особенно диэнцефального и гипоталамо-гипофизарного характера, а также при выраженных функциональных нарушениях вегетативной нервной системы (М. О. Лапидес). *Прим. ред.*

Мы считаем, что только после внедрения в практику психотропных средств оказалось возможным активное и своевременное комплексное лечение психозов в пожилом возрасте. Остальные соматотерапевтические методы (электрошоковая терапия, инсулиновая кома и т. д.) в этом возрасте не только недостаточно эффективны, но даже опасны, особенно при систематическом применении. В то же время психотерапия и заботы о соматической стабилизации на фоне умеренной и осторожной фармакотерапии могут дать значительно бо́льшую результативность.

Что касается фармакотерапии, то в связи с рядом особенностей соматической и психической природы, присущих позднему возрасту, она в известной степени отлична от фармакотерапии лиц зрелого возраста. Сказанное имеет значение как для лечебного плана, так и для выбора и дозировки лекарств.

Организм и психическая деятельность пожилого человека отличаются известными особенностями, которые отражаются на структуре психических расстройств и на реактивности целостной личности и организма в отношении фармакотерапевтического вмешательства.

1. Сопротивляемость незаметно, но неуклонно уменьшается. Наступает так называемое увядание организма. Преобладают анаболические процессы. Организм перестает реагировать по присущим человеку зрелого возраста закономерностям, что существенно отражается на мозговом кровообращении.

2. Увеличивается вероятность появления продолжительных, труднее поддающихся лечению заболеваний.

3. В жизнь пожилых людей включаются новые факторы ситуационного и психологического характера; психосоматически они оказывают воздействие на резистентность личности к различным вредностям. Эти новые факторы можно объединить в следующие группы:

а) комплекс бесполезности и ненужности дальнейшего существования;

б) отсутствие взаимопонимания с представителями более молодого поколения в семье и обществе;

в) затрудненность восприятия нового, скрытая или явная враждебность ко всяким переменам;

г) перспектива приближающейся смерти и связанные с ней мучительная неизвестность и тягостное ожидание.

Помимо учета этих новых особенностей личности пожилых людей, при применении фармакотерапии надо учитывать следующее.

1. Повышенная внушаемость больных старческого возраста благоприятствует более широкому использованию плацебо-эффектов. С этой точки зрения врачу следует чаще назначать витамины, укрепляющие средства и др.

2. В связи с соматической и нервной истощаемостью употребление психотропных средств не должно быть длительным.

3. У пожилых людей побочные явления и осложнения наступают быстрее, а также при более низкой дозе препарата. Особенно часто наблюдаются болезненные изменения сознания, связанные с колебаниями уровня артериального давления и гипоксией мозга.

Следовательно, лечебный план фармакотерапии в старческом возрасте предусматривает использование малотоксичных медикаментов в малых дозах. Необходимо соблюдать осторожность при назначении нейролептиков с затормаживающим действием, главным образом ввиду возможности возникновения тяжелого коллапса. Хорошим препаратом, пригодным для этого возраста, является промазин (спарин). Больные хорошо переносят производные тиаксантенов, однако следует регулярно

измерять артериальное давление. Галоперидол в малых дозах также хорошо переносится старыми людьми.

Известно, что средние и мощные нейролептики у пожилых людей чаще, чем у молодых индивидуумов, вызывают необратимые неврологические нарушения, обусловленные сосудистыми или атрофическими изменениями в мозге. Больные в позднем возрасте, у которых вследствие нарушения мозгового кровообращения наблюдаются по ночам делириозные эпизоды, плохо реагируют на нейролептики. Необходимо хорошо взвесить целесообразность применения этого вида психотропных средств.

Назначение антидепрессантов пожилым людям в дозах, даже значительно меньших, чем молодым, требует внимательного отношения: центральная нервная система в старческом возрасте проявляет большую готовность к декомпенсации (Helmchen), которая проявляется легкой спутанностью сознания, переходящей в тяжелый делирий. Такая опасность может возникнуть в начале лечения любыми антидепрессантами. К назначению такого препарата, как амитриптилин, следует относиться с особой осторожностью. Хорошо известно, что при несвоевременной отмене психотропных медикаментов у больного наступает состояние глубокой расслабленности, которое приводит к серьезным осложнениям: задержке мочеиспускания, пролежням, гипостазу легких и др.

Применение транквилизаторов сравнительно безопасно, но не следует забывать о возможности привыкания к некоторым из них с появлением абстиненции при отмене препарата. Это относится также к психостимуляторам: центрофеноксину (лицидрил) и пиритиоксину (энцефабол), которые нашли применение в гериатрии.

В старческом возрасте мы особенно рекомендуем использование уравновешивающей терапии. В сущности это метод комбинированного лечения: в дневное время больной принимает антидепрессанты или стимулирующие средства, а вечером ему назначают успокаивающее, релаксационное вещество (транквилизаторы или седативные препараты).

Вторая настоятельная рекомендация к проведению курса фармакотерапии нейро- и тимолептиками в позднем возрасте — строгое наблюдение за состоянием больного для быстрого и полного купирования побочной симптоматики. Психически больные пожилого возраста гораздо тяжелее переносят экстрапирамидные явления: необходимо более решительное применение антипаркинсонических средств. Это указание сохраняет свое значение и в отношении вегетативной симптоматики при проведении антидепрессивной терапии. В то же время не рекомендуется приводить стариков в состояние глубокой заторможенности, вызываемой транквилизирующим действием некоторых атарактиков, во избежание еще большего ограничения их и без того сниженной активности и инициативности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОСОБЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

После большой «талидомидной трагедии» внимание терапевтов сосредоточилось на возможности вредного влияния на плод любого нового медикамента и преимущественно на его тератогенное воздействие, если он употребляется во время беременности. Представляет также интерес применение лекарственных средств и при других особых

физиологических состояниях у женщин (мензес, лактация). Разумеется, речь идет и о тех видах психотропных средств, которые, как известно, нашли широкое распространение не только в психиатрии, но и в общей терапии. Здесь следует подчеркнуть, что самые тщательные исследования, касающиеся тератогенного воздействия психотропных медикаментов, не позволили достаточно обоснованно утверждать, что эти препараты обладают подобными свойствами. Большое практическое и теоретическое значение имеют также исследования других сторон токсического влияния психотропных средств на плод.

Беременность

Представляют интерес статистические данные Favre-Tissot и сотр. относительно состояния здоровья новорожденных детей, матери которых во время беременности принимали психотропные средства. Авторы установили, что у 293 женщин, употреблявших такие медикаменты, родились 287 детей; 9 из них, т. е. 3,1%, имели различные аномалии. У одного из этих новорожденных аномалия была обусловлена хромосомной аберрацией — трисомией, т. е. не была связана с терратогенным воздействием.

Согласно французской статистике, частота аномалий у новорожденных детей среди населения в целом колеблется между 2% и 3%, поэтому названные выше авторы утверждают, что нельзя говорить о тератогенезе у детей в результате воздействия психотропных средств.

Следует напомнить, что в дискуссионных заметках по поводу этой статьи Hippius подчеркивает снижение частоты зачатий у замужних женщин, проходивших амбулаторно курс лечения психофармакологическими средствами. Автор связывает это с эндокринно обусловленной аменореей — косвенным результатом указанного курса лечения.

Tosetti на основании экспериментальных исследований и статистических данных отвергает возможность повреждения плода, обусловленного воздействием психотропных средств. К аналогичным выводам пришли и Degkwitz, Ayd, Voster. Лишь работа Robson и Sullivan не согласуется с этими исследованиями. Эти авторы наблюдали недоразвитие плода у самок животных, получавших имипрамин. Установлено, что фенотиазины проникают через плацентарный барьер (Behn et al.).

Bente подчеркивает сложность этого вопроса и предостерегает от поспешных выводов в этой области. Автор говорит, что статистические сравнения с населением в целом не показательны и что мы еще не знаем, каков процент аномалий у детей, родившихся от матерей, страдающих шизофренией.

Scobel (цит. по Corboz) сообщает о 10 случаях заболеваний желтухой из 73 новорожденных детей, матери которых получали препараты фенотиазина. Это обусловлено нарушением функции печени у детей в результате действия медикаментов.

Ряд других фактов, кроме перечисленных, показывает, что назначение психотропных средств во время беременности требует серьезного отношения. Совершенно очевидна необходимость соблюдения следующих правил:

1) полностью отказаться от психофармакологических средств или назначать их только в исключительных случаях в первые 3 месяца беременности;

2) не применять психотропные средства во время беременности при легких психических заболеваниях;

3) пользоваться лишь наименее токсичными препаратами;

4) назначать только те медикаменты, которые хорошо изучены с точки зрения их эффективности и побочных явлений;

5) ни в коем случае не употреблять и не испытывать лечебное действие новых препаратов.

6) при необходимости начать лечение у женщин в том возрасте, когда возможна беременность, следует при помощи анамнеза или объективных обследований исключить наличие беременности. Здесь, однако,

надо иметь в виду, что хлорпромазин и промазин могут симулировать положительный иммунологический тест для установления беременности (Cornu).

Месячные

Месячные не являются противопоказанием для приема психотропных средств. Тем не менее в связи с наличием пред- и менструального синдрома, проявляющегося у женщин некоторой психической и физиологической лабильностью, дозировку лекарства рекомендуется уменьшить. В значительной мере это относится к препаратам, вызывающим выраженные вегетативные явления, например тимолептики и мягкодействующие нейролептики. Если в результате психофармакологической терапии менструальный цикл нарушается, необходимо дозу медикамента снизить или прервать лечение до его нормализации.

ПЛАЦЕБО-ЭФФЕКТ И ВОЗДЕЙСТВИЕ СРЕДЫ

Опытный клиницист-терапевт располагает многочисленными наблюдениями, убеждающими его в том, что, помимо психотропного воздействия различных препаратов, в оздоровительный процесс включаются и другие моменты, которые сообразно фазе и природе психического расстройства играют бо́льшую или меньшую роль. Если медикаментозное вмешательство является фармакогенным фактором, то остальные условия, параллельно участвующие в терапевтическом процессе, обозначаются как экстрафармакологические факторы. Наиболее существенные из них — плацебо-эффект и мильо-эффект.

Под плацебо-эффектом понимают лечебное воздействие, обусловленное не фармакодинамическими свойствами медикамента, а верой больного в то, что он принимает эффективное для его заболевания лекарство. Следовательно, плацебо-эффект — это терапевтическое воздействие, которое развертывается вне специфического или общего влияния препарата, но является дополнением к собственно лечебным свойствам последнего.

Плацебо-эффект — величина непостоянная. Его сила и продолжительность зависят от многих факторов. Среди них центральное место занимают личность и авторитет врача, популярность самого лекарства и отношение больного к проводимому лечению. В конечном счете плацебо-эффект очень близок к психотерапевтическим методам.

Мильо-эффект, т. е. влияние среды, является комплексом различных воздействий, обусловленных обстановкой и организацией больничной и социальной среды в процессе психофармакологического лечения. В эру фармакотерапии психических заболеваний изучение этих факторов приобретает особенно большое значение; только при этом виде терапии мильо- и плацебо-эффекты играют значительную роль в осуществлении конечного лечебного результата.

Экстрафармакологические факторы занимают свое место и при лечении другими соматотерапевтическими методами, но степень их участия в терапевтическом процессе различна. В то время как при проведении электрошоковой терапии и инсулиновой комы больные в течение самого активного периода лечебного воздействия находятся в состоянии измененного сознания, их эмоциональный контакт и взаимодействия с окружающей средой и объективными моментами лечебного процесса ограничены, а временами отсутствуют, применение психофармакологических средств происходит на фоне полного общения больного с окружающей его средой и врачом. Больной сам обнаруживает непосредственное лечебное действие препарата на свою психику и сопутствующие изменения телесных функций. Кроме того, при лечении классическими терапевтическими методами плацебо-эффект почти не играет роли в конечной оценке результатов лечения. Наоборот, при фармакотерапии полноценный анализ лечебных результатов и заключение о ценности отдельного препарата невозможны без учета плацебо-воздействия [1].

В этом смысле заслуживает внимания и так называемый «плацебо-побочный эффект». Это относится к таким симптомам, как бессонница, головная боль, головокружение, слабость и др., наблюдающимся при использовании плацебо-лечения. Так, Beecher на основании сборных

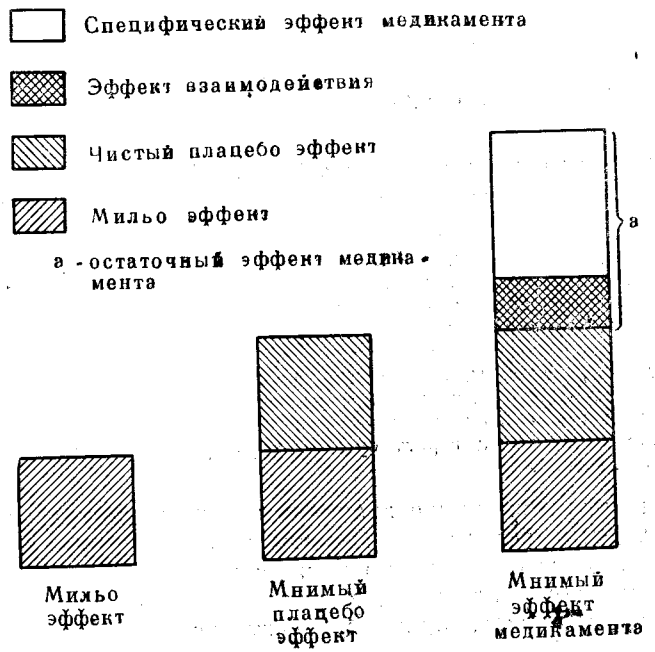


Рис. 12. Объяснение в тексте.

статистических данных, полученных в результате наблюдений над 1000 больных, лечившихся плацебо для улучшения настроения, уменьшения кашля и др., отметил следующее: помимо реального лечебного эффекта, более чем у одной трети больных наблюдался ряд токсических явлений, возникших спонтанно, без предупреждения со стороны врача о возможности появления у них таких симптомов. Плацебо-побочный эффект наблюдался и нами. Психогенный характер этого явления бесспорен, но механизм, лежащий в его основе, требует изучения. Следовательно, при оценке некоторых сопутствующих проявлений фармакотерапии следует также иметь в виду, что многие ощущения больных, возможно, являются плацебо-эффектом, а не следствием химического воздействия препаратов.

[1] Это, очевидно, не означает, что, изучая психотропные средства, следует обязательно создавать контрольную группу, получающую плацебо, особенно в «большой психиатрии» (см. стр. 102).

Ряд целенаправленно проведенных исследований показывает, насколько сложны взаимодействия между существенными факторами лечебного процесса. Именно в этом смысле Schepherd приводит факты, говорящие о том, что один и тот же препарат, применявшийся при идентичных по форме заболеваниях, дает лучшие лечебные результаты, если больные находятся в более благоприятной больничной обстановке. Здесь следует привести схему Rashkis (рис. 12), которая наглядно показывает многообразие лечебных факторов. Видно, что особенно большое место занимают мильо-эффект (факторы среды) и плацебо-эффект. Сравнительно меньшую, но значительную роль играют эффекты взаимодействия, обусловленные непосредственным общением больных друг с другом во время прохождения лечебного курса: происходит спонтанный «обмен лечебным опытом» со всеми его положительными и отрицательными сторонами, в сущности, являющимися частью факторов среды.

Заслуживают внимания проведенные в 1965 г. в Англии комитетом по психиатрии при медицинской научной комиссии сравнительные исследования лечения депрессивных состояний электрошоком, имипрамином, фенелзином и плацебо. При этом было установлено, что фенелзин не имеет преимуществ перед плацебо при лечении мужчин и менее эффективен, чем плацебо, при лечении женщин. Разумеется, не оспаривая роли плацебо-эффекта, не следует сводить фармакотерапию лишь к неспецифическим плацебо-факторам, как это делают некоторые авторы. Kline справедливо подчеркивает, что действие психофармакологических средств не может считаться лишь плацебо-эффектом: разные авторы, применявшие один и тот же медикамент, но в различных условиях, получили сходные результаты. Исследуя влияние препарата № 123 на невротические состояния двойным слепым методом, мы установили значение плацебо-эффектов при лечении неврозов: при варьировании этого опыта становилось очевидным, что химическое действие медикамента играет существенную роль для получения положительного результата лечения.

Чтобы понять подлинное значение экстрафармакологических факторов, необходимо правильно оценить и воздействие среды (мильо-эффект). Последнее обусловлено прежде всего поведением обслуживающего медицинского персонала. Нельзя забывать, что «прием больным психофармакологического препарата — это не просто введение лекарства в организм больного, а сложный акт взаимодействия больного с медицинским персоналом» (Garneret). Глубокая вера в силу того или иного медикамента передается от врача к медицинским сестрам, а от них санитаркам, а также больным, что, естественно, вызывает лучший терапевтический эффект. Скептическое же отношение к медикаменту дает обратный результат. Нужно сказать, что при проведении фармакотерапии оптимизм врача в оценке лечебного эффекта препарата может оказаться отрицательным моментом. Действительно, врач должен внушать больному веру в лекарство, но не переоценивать его эффект в присутствии самого больного: это может повлиять на оценку больным своего состояния.

К положительным экстрафармакологическим факторам, помимо заботливого отношения персонала, следует отнести и его гуманность, которая, однако, не должна быть понята больным как благожелательное «материнское» отношение, ибо последнее не только не помогает процессу выздоровления, а скорее способствует «уходу в болезнь» (Garneret). Очень существенным для проведения психотерапии является постоянный поиск здорового начала у любого больного, а это предполагает глубокое знание личности пациента. Важна хорошая репутация медикамента, выпущенного авторитетным предприятием, как и рекомендация данного препарата видными клиницистами. Улучшению настроения у больного должны способствовать его близкие, у которых выработалось правильное отношение к лечебному процессу.

Изучив факторы плацебо-эффекта при лечении неврозов, Ив. Темков и сотр. особо отмечают следующее.

1. Между плацебо-эффектом и взаимоотношениями врача и больного имеется прямая зависимость. В периоды, когда эмоциональный контакт между больным и врачом налажен, плацебо-эффект оказывается выше.

2. Есть прямая зависимость и между мильо-фактором и плацебо-эффектом; особенно большое значение приобретает социальное окружение.

3. Такие моменты, как образование, профессия и пол, не играют при этом роли.

4. Степень выраженности плацебо-эффекта зависит от клинической формы невротического заболевания, от характеристики прицельных симптомов невроза.

Вопросы, связанные с плацебо-эффектами, остаются предметом многочисленных исследований. Возникло понятие «плацебо-реактор». Установлено, что на плацебо положительно реагируют лишь часть больных, которые и были названы плацебо-реакторами. Профиль личности таких больных не вполне выяснен. Известно, что ни пол, ни степень интеллектуального развития не имеют здесь значения. Плацебо-реакторов, однако, не следует отождествлять с истериками, психопатами или симулянтами. Чаще всего это пожилые люди, охотно принимающие лекарства. В больничной обстановке эти больные исполнительны, услужливы и непретенциозны, достаточно эмоциональны, без склонности к чрезмерным аффективным проявлениям (Haas и сотр.).

Длительно болеющие реагируют на плацебо слабее. Больные, склонные к депрессии и ипохондрии, невротики с навязчивыми состояниями не являются плацебо-реакторами. Нет также отчетливой связи между тяжестью заболевания и реагированием на плацебо. Любопытно, что больные, страдающие самыми тяжелыми органическими заболеваниями, обнаруживают плацебо-эффект (Haas).

Согласно исследованиям Goldberg и сотр., лечение плацебо дает лучшие результаты у мужчин, чем у женщин, тогда как применение лекарств вызывает больший терапевтический эффект у женщин.

Другие исследования (Rickels et al.) показали, что после лечения активными препаратами эффективность плацебо ниже, а после лечения неактивным — выше; если же предварительное лечение препаратами приводило к улучшению, плацебо давало слабый эффект, и наоборот.

Обстановка в отделении больницы, где проводится испытание нового препарата, также играет значительную роль в лечебном процессе. В условиях современного, модернизированного отделения с относительно свободным режимом, где социотерапия, групповая и индивидуальная психотерапия, реабилитация и ресоциализация применяются уже после купирования острого возбуждения или после выхода из ступора, наблюдается более высокий терапевтический эффект по сравнению с отделениями типа приюта или учреждениями закрытого типа с пассивным обслуживающим персоналом.

Результат лечения зависит также от характера отношений между больными, находящимися в отделении (эффект взаимодействия). Недоверчивый, полный подозрительности к лечению больной, замечая улучшение состояния здоровья у других больных, к которым он, как правило, относится скептически, начинает незаметно для себя верить в благотворное действие лекарственных средств. Умелое включение больного в групповую психотерапию на ранней стадии лечения несомненно может принести большую пользу.

Очень важно, как будут относиться к лечению новыми препаратами близкие больного, навещающие его. Иногда их неуместная повышенная озабоченность может проявиться в форме нетактичных замечаний, подрывающих веру больного в лечебную силу медикамента. Инструктивная беседа врача с лицами, соприкасающимися с психически больными как во время курса лечения, так и после выписки из больницы, является необходимым дополнением к терапии.

Признание роли так называемых экстрафармакологических факторов на современном этапе лечения психических заболеваний ставит большие задачи в области организации работы психиатрического учреждения. Необходимо создавать такие условия жизни больных и ухода за ними, которые будут максимально стимулировать лечебный эффект психотропных медикаментов, как и всех остальных методов лечения. Фармакотерапия сама по себе является основной предпосылкой, создающей благоприятный больничный режим: под ее влиянием коренным образом меняется облик психиатрического учреждения, возникает новый «терапевтически-благоприятный» комплекс.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПСИХОТЕРАПИЯ[1]

Как отмечалось в начале этого раздела, психотерапия является одним из основных методов лечения психических заболеваний. И, действительно, ни один больной не остается без психотерапевтического воздействия в той или иной форме: он подвергается влиянию целенаправленных и спонтанно возникающих положительных факторов, обусловленных личностью врача и окружающей среды. Эти влияния, в сущности, не что иное, как психотерапия в широком смысле слова. О некоторых сторонах психотерапевтических факторов сказано более подробно в разделе «Плацебо-эффект и воздействие среды».

В настоящее время психотерапия используется целенаправленно и сознательно как метод, включаемый в терапевтический комплекс на всех этапах лечения того или иного психического заболевания. Психотерапия в области лечения психических заболеваний получила огромный простор после расцвета психофармакологии.

В отличие от других соматических методов фармакотерапию в течение всего лечебного процесса можно комбинировать с различными психотерапевтическими воздействиями. Психотерапия и фармакотерапия не только не противоречат друг другу, как это считалось в прошлом, но и положительно взаимодействуют: фармакотерапия расширяет возможности и повышает эффективность психотерапевтических методов, а психотерапия помогает более полному проявлению психофармакологического взаимодействия.

Каковы возможности для одновременного применения обоих методов?

1. Фармакотерапия создала предпосылки и благоприятную основу для психотерапии. Это прежде всего относится к психогеннореактивным состояниям, обусловленным травмирующими ситуациями личного, семейного и социального характера.

2. Фармакотерапия имеет такое же значение, как и психотерапия в лечении таких заболеваний, как тяжелые неврозы, сопровождающиеся резко выраженными нейро-вегетативными симптомами или сильным аффективным напряжением, навязчивые состояния в тяжелой форме, наркомания и абстиненция, шизофренические и циклофренические психозы в стадии реабилитации и ресоциализации, а также при поддерживающей терапии.

3. Фармакотерапия играет ведущую роль при следующих заболеваниях: органические психозы с дементными картинами и периодическими состояниями спутанности сознания, выраженные изменения личности, умственное недоразвитие в различной степени, сопровождающееся ажитированностью и неправильным поведением.

Фармакотерапия помогает психотерапии, уменьшая или устраняя психические симптомы, затрудняющие или исключающие возможность

[1] Раздел написан в сотрудничестве с доктором Хр. Димитровым.

контакта между врачом и больным. Психотерапия помогает установить положительные взаимоотношения между больным и врачом, укрепляет доверие больного к врачу, его веру в свое выздоровление.

Практически это достигается:

а) устранением ряда неприятных ощущений невротического характера, которые тяготят больного и порождают ипохондрические переживания;

б) снятием выраженных аффектов страха, облегчением навязчивостей, неуверенности и т. п.;

в) улучшением сна, аппетита и в известной степени работоспособности;

г) смягчением и устранением состояний дисфории, враждебности и негативизма;

д) улучшением настроения, устранением подавленности и активацией эмоционально-волевых функций;

е) быстрым купированием психомоторного возбуждения и корригированием резко нарушенного поведения.

Фармакотерапия создала благоприятные условия для применения различных психотерапевтических методик.

Однако, хотя ведущая роль психотерапии при психогенных реакциях (неврозах, реактивных психозах и др.) общепризнана, взгляды на использование психотерапии при эндогенных психозах все еще противоречивы.

Некоторые психиатры, особенно психоаналитики, переоценивают значение психотерапии, считая ее чуть ли не единственным методом (Rosen). Другие придерживаются противоположной тенденции. Мы считаем, что ведущими методами лечения эндогенных психозов являются соматические, а психотерапия играет сопутствующую и вспомогательную роль. Однако на определенной стадии заболевания роль психотерапии увеличивается, особенно во время фазы реабилитации и ресоциализации.

Представление о том, что эндогенный психоз—заболевание, возникающее независимо от воздействия окружающей среды, уже почти отвергнуто. Более того, в настоящее время многие авторы считают эндогенный психоз заболеванием, при котором психогенно-средовые моменты являются не только способствующими и обусловливающими заболевание, но каузальными и ведущими (Arieti, Benedetti, Bleuler). Диалектический монокаузализм рассматривает эндогенный психоз, да и всякое другое заболевание, как результат сложной констелляции факторов, часть которых является ведущей и причинной в узком смысле слова, а другие, хотя и необходимые, играют роль условий для возникновения и течения психотического процесса. В этом смысле психогенные воздействия среды — лишь условия, значительно влияющие на ход болезни. Вряд ли существует эндогенный психотический процесс, в котором психогенные моменты (развитие личности, психотравмы, защитные реакции здоровой личности) не вплетались бы в целостный этиопатогенез, внося своеобразные психогенные элементы в структуру заболевания. Лечебное влияние психогенных факторов при эндогении — задача всякой комплексной терапии психозов.

Предпосылки для применения психотерапии следующие.

1. Эндогенный психоз, хотя и возникает на биологической основе, обусловлен рядом внешних не только соматогенных, но и психогенных факторов. Часть психогенных факторов действует по механизму стресса, другие тесно связаны с развитием личности. Возникшие в процессе этого развития «слабые точки» являются местами наибольшей ранимости, когда эта личность попадает в тяжелую или неадекватную ситуацию.

2. Развитие психоза протекает на фоне особенностей личности, которые до известной степени формируют клиническую картину заболевания. Личность — всегда носитель аффективных проявлений различной интенсивности (стремления, страхи, любовь, мнительность). Последние вливаются в общий поток психической симптоматики биологического генеза и модифицируют его широту, быстроту и даже направление. Эти личностные особенности играют роль не только в возникновении заболеваний, но и заключают в себе возможности положительного и отрицательного влияния на прогноз.

3. Ряд жизненных ситуаций ставит перед больным трудные проблемы эмоционального порядка. Как кратковременные интенсивные отрицательные аффективные воздействия, так и длительно астенизирующие конфликтные ситуации вовлекаются в патогенез благодаря продолжительному внутреннему напряжению и уменьшению защитных сил личности. Кроме того, они включаются в содержание психотической симптоматики.

Цели психотерапии при применении фармакотерапии следующие.

1. Облегчается и углубляется контакт больного с врачом, семейной и социальной средой.

2. Психотерапевтическое вмешательство и активность врача помогают больному снять «истощающую» его психотическую продукцию. Последняя уже ослаблена, ее аф-

фективный заряд уменьшен нейролептиками, психопатологическая симптоматика стала доступнее корригированию психотерапией.

3. Психотерапия воздействует преимущественно на психогенные компоненты структуры психоза. Известно, что не все симптомы эндогенного психоза процессуально обусловлены. Значительная часть их может носить реактивный характер и являться интерпретацией больного. Известно также, что чем больше симптом обусловлен психогенно, тем больше он резистентен к биологическим воздействиям. Кроме того, больной, находящийся в психотическом состоянии, живет эмоционально-насыщенными личными жизненными проблемами, которые становятся еще более непреодолимыми для него в период побледнения психотической симптоматики. Здесь психотерапия может смягчить эти уже более или менее реальные переживания.

4. Психотерапевт обсуждает с больным непосредственно стоящие перед ним задачи с тем, чтобы показать ему возможности социальной реадаптации в оптимистическом свете, и намечает пути к достижению отдаленных и более значительных целей в жизни пациента.

5. Психотерапевтическое вмешательство подготавливает больного к трудному для него моменту — возвращению в семью и особенно трудовую серду; здесь полезны методы так называемой трифокальной терапии (по Ив. Темкову): психотерапевтическая работа с больным, его семьей и главным образом с трудовым коллективом, в который ему предстоит вернуться. Нашими исследованиями и опытом установлено, что больные, находящиеся в состоянии устойчивой ремиссии (в особенности после перенесенного эндогенного психоза), очень боятся психотравм прежде всего в условиях рабочей среды. Поэтому работники психоневрологических диспансеров должны уделять больше внимания созданию наиболее благоприятной обстановки для больного.

Средства и методы психотерапии. Психотерапевтическое вмешательство при фармакотерапии использует известные лечебные методы индивидуального или группового характера. Принимая во внимание принцип активности этих методов, целесообразно разделить их на две основные группы:

а) методы, построенные на принципе разрыхления (психокатарзис, анализ, изменение неправильных стереотипов и установок);

б) методы, построенные на принципе покрывания, направленные преимущественно на пассивную дезактуализацию и перемещение к периферии основного конфликтного переживания (суггестия во всех видах, большая часть приемов рациональной психотерапии, убеждение, отвлечение, а также аутогенная тренировка).

Оба эти метода лечения можно применять в состоянии бодрствования или сна больного, а также в индивидуальном или групповом порядке.

Не останавливаясь на анализе отдельных психотерапевтических методов, следует указать на некоторые особенности их применения на больных с психотической симптоматикой.

1. Продолжительность отдельных психотерапевтических сеансов, особенно в начале лечения, не должна превышать 20—30 минут, а в отношении депрессивных и кататоно-параноидных больных еще меньше. Диктуется это рядом причин: а) у психотического больного снижено активное внимание, необходимое для исследовательской беседы; б) мнительность больного, его недоверие к врачу — дополнительное препятствие для продолжительной беседы; в) больные с психотической симптоматикой относятся к длительному собеседованию как к своеобразному насилию, а иногда интерпретируют это как насмешку.

Нередко длительная беседа с такими больными вызывает у психотерапевта большое напряжение и усталость — явление, крайне неблагоприятное для проведения лечения. Разумеется, указанные особенности проведения психотерапии, связанные с факторами времени, нельзя считать абсолютными. В отдельных случаях необходим продолжительный сеанс. Это относится главным образом к больным, испытывающим потребность быть выслушанными, а также к тем, которые чувствуют себя изолированными от коллектива остальных больных и от врача. Продолжительность психотерапевтического сеанса в конечном счете не связана с синдромом и с заболеванием, а зависит в значительной степени от структуры личности больного. Известно, что некоторые люди считают готовность собеседника выслушать их в течение длительного времени проявлением внимания к себе и признанием важности их рассказа. Естественно, что такую потребность даже в более выраженной форме может испытать и больной в состоянии психоза.

2. Другая «техническая» особенность относится к обстановке, в которой проводится психотерапия. Необходимо убрать все предметы, отвлекающие внимание больного, обеспечить во время сеанса полную тишину: запретить вход в кабинет посторонним лицам, выключить телефон и радио. Подобные раздражители, особенно у параноидных больных, легко вплетаются в бредовую систему и мешают установлению контакта больного с врачом, что сказывается на результатах лечения.

3. Психотерапевт должен вести себя с психически больными иначе, чем с больными неврозами. Особенно важно соблюдение перечисленных ниже правил.

а) Психотерапевту следует быть менее требовательным к психически больным, чем к больным неврозами. К последним предъявляются более строгие требования: они должны приходить и уходить в назначенное время, соблюдать правила, предусмотренные психотерапевтическими методиками: не отвлекаться, не курить, быть более или менее сдержанными. Напротив, психически больным разрешается во время сеанса держаться свободней. Это важно не только для установления контакта больного с врачом, но и для удовлетворения возможной потребности в движениях и действиях, способствующих разрядке психического напряжения у таких больных.

б) От психотерапевта требуется значительно бо́льшая активность, чтобы установить и поддержать контакт с психически больным. Врачу рекомендуется быть общительным и приветливым, сохраняя при этом достаточную сдержанность в словах и жестах. В особенности неуместны фамильярность, похлопывание по плечу, сентиментальное утешительство, ненужные восклицания и т. п. Недопустимы и чрезмерная строгость тона, реплики обвинительного характера, «изобличительство» и др.

в) Психотерапевту следует воздерживаться как от снисходительного, так и от пренебрежительного отношения к высказываниям больных.

4. Более конкретный подход врача к психически больным также подчинен специфическим правилам, из которых мы приводим наиболее существенные.

а) Суждения психотического характера, особенно во время первых сеансов, не следует ни опровергать, ни контраргументировать логическими доводами. На первых порах высказывания больных по поводу своих переживаний должны встречаться врачом с внешним доверием. Это является основой для установления его эмоционального контакта с больным, а также отправной точкой для дальнейшего эффективного психотерапевтического воздействия.

б) Рекомендуется (Mauz) также воздерживаться от властного и повелительного отношения к психически больным. Подобный подход не только отталкивает больных, но вызывает их сопротивление, недоверие к врачу и к больничной обстановке в целом.

в) Пренебрежительно-снисходительное отношение врача играет еще более отрицательную роль, если оно выражает недоверие к переживаниям больного. Часто врач не верит жалобам депрессивного больного на бессонницу и пытается убедить его в том, что он спал, игнорируя его жалобы. Замечания врача по поводу того, что жалобы больного несостоятельны, травмируют последнего и, что особенно важно, отдаляют его от врача. Это относится к любым жалобам больных.

г) Врачу не следует поддерживать стремление больного вести беседу исключительно о его болезненных переживаниях. Целесообразнее направлять внимание больного на темы, не связанные с психозом: на события прошлого, трудности сегодняшнего дня, задачи будущего. Вовлеченный хотя бы однажды в обсуждение круга этих, казалось бы, не актуальных для него вопросов, больной успокаивается, патологическая аффективность отступает на второй план, появляется интерес к беседе, а в некоторых случаях уменьшается разорванность мышления.

5. Отметим, что вопрос о пригодности и «избирательности» того или иного психотерапевтического метода для лечения психозов остается открытым. Многие авторы независимо от психотерапевтической школы, которой они придерживаются, подчеркивают, что:

а) аналитические методы (как разновидности, так и модификации) мало соответствуют психотерапии психозов. Это объясняется тем, что больной психозом неспособен интегрировать и полностью преодолеть воспроизводимые в процессе аналитической психотерапии переживания, связанные с развитием его личности в прошлом;

б) некоторые другие психотерапевтические методы, такие, как гипноз, также следует считать непригодными для лечения психозов: воздействие врача протекает на фоне измененного сознания;

в) следует избегать и чисто суггестивных методов. Применение их чаще всего безрезультатно, так как врач наталкивается на усиливающееся сопротивление больного;

г) при психозах целесообразно использование методов групповой психотерапии;

д) методы индивидуальной психотерапии применяются при лечении психозов. Уже само первоначальное исследование психики больного (при правильном проведении его врачом) дает значительный психотерапевтический эффект. В дальнейшем психотерапевтические сеансы позволяют больному делиться с врачом мучающими его психотическими переживаниями и чувством неуверенности, обусловленном болезнью и самой госпитализацией. Больной делится с врачом продолжающими тревожить его эмоциональными проблемами, возникшими до болезни. Часто после подобного диалога больной получает известную разрядку внутреннего напряжения.

В последующих сеансах индивидуальные психотерапевтические методы могут быть успешно использованы сначала для достижения известного успокаивающего эффекта, а затем и для стабилизации перестроенных слабых сторон личности больного, которые обусловили его легкую ранимость. Возможно, одним из наиболее существенных факторов для страдающего неврозом или психозом является то, что психотерапевт становится «внешней» опорой, которая замещает временно утраченную больным внутреннюю опору. Значение этой внешней опоры сказывается и в некоторых проявлениях повседневной жизни больного.

Разумеется, конечной целью психотерапии является возвращение или создание у больного той внутренней опоры, которая необходима для любой личности. В этом отношении наряду с изложенными выше методами психотерапии большое значение имеют релаксирующие методы и прежде всего аутогенная тренировка.

Выход из психотического состояния и переход от больничной обстановки к привычной социальной и семейной среде — критический момент целостного процесса лечения психоза, требующий наиболее активной психотерапии. Задача здесь — не только полностью устранить болезненные переживания, но прежде всего — облегчить процесс приспособления личности к реальной обстановке.

Данными сравнительных исследований поддерживающей фармакотерапии установлено, что она служит как бы основой для проведения психотерапии и оказывается действенной лишь в сочетании с психотерапией и социотерапией. Во время поддерживающей фармакотерапии, когда нужно продолжать усилия для корригирования болезненных переживаний больного, возникают новые задачи. К ним относится необходимость контакта больного с врачом во внебольничных условиях, что позволяет больному легче преодолевать чувства *изолированности и опустошенности, возникающие* нередко при выходе его из состояния психоза. Болезнь, независимо от ее генеза, уже отдалившая однажды больного в большей или меньшей степени от его прежнего семейного и товарищеского окружения, создала у него в отношениях с людьми неуверенность и мнительность непсихотического характера; ему зачастую приходится превозмогать чувство стыда, неловкости, недоверия; нередко он сталкивается со скрытым или явным недоброжелательством и ироническими намеками в свой адрес. Это затрудняет возобновление отношений со старыми друзьями, а приобретение новых дружеских связей *почти невозможно. В такой сложной ситуации, отягощенной материальными* затруднениями, недостаточной чуткостью со стороны членов семьи, врач оказывается для больного самым нужным человеком. Он ищет у врача не только духовной опоры и конкретной помощи, но и своеобразного дружеского отношения.

Контакт врача с больным во время его пребывания в лечебном учреждении облегчает стабилизацию личности больного после выхода его из состояния психоза. Больные смотрят на врача не только как на исцелителя, но и как на одного из немногих людей, к которому они могут обратиться доверительно и на чей совет могут рассчитывать. На этом этапе *отношение больного к врачу становится нередко более теплым* и доверчивым, чем отношение к родителям и остальным близким. Последние являются зачастую невольными виновниками подлинных затруднений и конфликтов в жизни больного.

Период реконвалесценции требует также применения групповой психотерапии. Несомненно, такая форма лечения дает возможность полнее осуществить социальный контакт, активизировать больного, заполнить в известной мере обусловленную психозом опустошенность и *одиночество некоторых больных. Нужно помнить о том*, что в период выздоровления, а также в рамках изменения личности нередко наблюдаются различные по форме психогенные реакции. Существенную роль в лечении этих состояний играют не только биологические методы, но и психотерапия. Разъяснительная беседа с больным на фоне его успокоения под воздействием нейролептиков эффективнее целого курса лечения при отсутствии контакта с больным.

В заключение подчеркнем еще раз, что психотерапия как в широком, так и в узком смысле этого слова и при современной фармакотерапии психозов продолжает оставаться необходимой. Она не только способствует устранению известных негативных сторон чисто медикаментозного лечения, но оказывает терапевтическое воздействие на заболевание в целом.

Прежде всего психотерапия помогает необходимому для успешного лечения налаживанию эмоционального контакта между врачом и больным и способствует более глубокому изучению и пониманию личности последнего и условий, формирующих ее развитие. Благодаря психотерапии создаются предпосылки для преодоления и смягчения ряда конфликтов в жизни больного, играющих большую или меньшую роль в генезе и течении болезни. Эффективность применения различных психотерапевтических методов выступает еще рельефнее в период реабилитации и ресоциализации.

Bister приводит образный пример роли психотерапии при психозах. Он уподобляет больного кораблю, севшему на мель. Медикаментозное лечение снимает его с мели, но лишь психотерапия указывает ему правильный курс и наблюдает за его сохранением.

В заключение необходимо подчеркнуть, что фармакотерапия расширяет возможности психотерапии. Использование той и другой должно идти параллельно, а в каждом индивидуальном случае — сообразно основным положениям лечебного плана.

О ТАК НАЗЫВАЕМОЙ КОРРЕКЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Применение психофармакологических средств при лечении психических заболеваний обычно сопровождается побочными явлениями, относительно специфическими для каждой группы препаратов.

Известно, например, что наиболее характерные явления, сопутствующие лечебному действию нейролептиков, относятся к экстрапирамидной системе (паркинсонизм, акатизия, экситомоторные кризы) и являются следствием преобладания холинергически-трофотропного терминального эффекта этих препаратов (Selbach).

Различные по своему химическому составу антидепрессивные вещества вызывают ряд вегетативных явлений, обусловленных преобладанием адренергически-эрготропного терминального эффекта.

Транквилизаторы независимо от многообразия химического строения отдельных представителей этой группы препаратов в процессе лечения вызывают чувство усталости, сонливость, преходящее снижение сосредоточенности и объема внимания и т. п.

Психостимуляторы одновременно с возбуждением нервных и психических процессов оказывают побочный эффект: нарушение сна, состояние некоторого беспокойства, возбуждение, слабость и др.

Степень выраженности всех явлений, сопутствующих психофармакологической терапии, находится в зависимости от характера препарата, величины дозы и индивидуальной реактивности больного.

Очень существен в области психиатрической фармакотерапии вопрос о том, следует ли устранять эти неприятные, мешающие лечению побочные явления предварительным приемом психофармакологических корректоров или целесообразнее эти явления корригировать лишь после того, как они достигли той степени выраженности, когда уже нарушается процесс лечения.

Наш многолетний опыт привел к выводу, что корректоры с нейролептиками принимать одновременно не следует.

Профилактика экстрапирамидных явлений нерациональна по следующим соображениям:

1) дневная лечебная доза нейролептиков соответственно повышается, увеличивается также общее количество психотропных средств, необходимых для проведения полного курса лечения;

2) предварительное затормаживание экстрапирамидной симптоматики затрудняет определение оптимальной дозировки, мешает правильно руководить лечебным процессом: врачу труднее обнаружить повышенную индивидуальную чувствительность к медикаменту;

3) раннее устранение тонких двигательных нарушений, характерных для нейролепсии, посредством увеличения доз антипаркинсонических средств в ряде случаев приводит к нейтрализации нейролептического эффекта.

Естественно, встречаются случаи, когда одновременно с применением нейролептиков рекомендуется назначать корректоры. Это диктуется обычно следующими условиями:

1) когда из анамнеза заболевания известно, что данный больной чувствителен к нейролептикам: быстро развивающаяся массивная экстрапирамидная симптоматика нарушает нормальное течение лечебного процесса;

2) если в начале курса лечения применяются сильнодействующие нейролептики и особенно при назначении высоких начальных доз;

3) когда больной тяжело переносит экстрапирамидные нарушения или относится к ним со страхом, что влечет за собой отрицательное отношение к лечению или даже сопротивление ему.

Воздействие корректоров на различные побочные явления, вызываемые нейролептической терапией, неодинаковы. Так, мышечную ригидность они устраняют быстрее, чем тремор. Некоторые антипаркинсонические препараты малоэффективны в отношении акатизии и тасикинезии, но достаточно быстро устраняются повышенная секреция сальных желез на лице и слюнотечение (Gross, Langner).

Для купирования экситомоторных кризов очень эффективно парентеральное введение (внутримышечно или внутривенно 1—2 ампулы) некоторых антипаркинсонических средств (акинетон, мефенамин, поналид)[1].

Применение антипаркинсонических препаратов требует соблюдения определенных правил.

1. Прежде всего рекомендуется корригировать грубую экстрапирамидную симптоматику возможно низкими дозами антипаркинсонического медикамента.

[1] В СССР выпускается для парентерального введения фторацизин — оригинальный советский антидепрессант, у которого обнаружены свойства корректора (А. Ю. Магалиф). *Прим. ред.*

2. В тех случаях, когда использование более высоких доз все же оказывается недостаточным для снятия нежелательных побочных явлений, целесообразнее вместо увеличения дозировки антипаркинсонического препарата заменить применяемый нейролептик другим.

3. Нельзя упускать из вида, что некоторые нейролептики, обладающие антихолинергическими свойствами (левомепромазин, хлорпротиксен), синергически взаимодействуя с некоторыми антипаркинсоническими медикаментами, вызывают выраженные явления интоксикации вплоть до атропиноподобного делирия.

4. Если антипаркинсонические средства применяются в течение сравнительно длительного времени, необходимо следить за появлением симптомов передозировки препарата (сухость во рту, нарушения зрения, расстройства желудочно-кишечного тракта, задержка мочеиспускания и др.). Рассматривать последние как побочные явления нейролепсии не следует.

Современная психиатрическая фармакотерапия располагает большим арсеналом антипаркинсонических средств. С точки зрения химической структуры, они могут быть представлены двумя основными группами (Degkwitz).

I. Алкалоиды — либо выделенные из белладонны (атропин, скополамин, апоатропин), либо кураре-алкалоиды в сочетании с эритроидинином.

II. Синтетические средства, включающие:

1) аминоэстеры (карамифен, пентафен);

2) аминоэтилэфиры (дифенилгидрамин, кейтон, димедрол);

3) аминопропилэфиры (бенактизин, амазил);

4) пропиламины (бипериден, бензгексол, пагитан, цикримин, лизеен, артан).

Антипаркинсонические средства, как правило, обладают (в различной степени выраженности) следующими фармакодинамическими свойствами:

а) холинолитическое действие — обратимое блокирование центральных синапсов;

б) никотинолитическое действие — возбуждение постганглионарных невронов, конечный эффект которого состоит в преобладании возбуждения холинергических волокон[1];

в) антигистаминное действие;

г) курареподобное действие — паралич поперечнополосатой мускулатуры посредством угнетающего действия медиатора ацетилхолина;

д) спазмолитическое действие.

Психиатру в практической работе следует иметь в виду, что многие тимолептики обладают антипаркинсоническими свойствами (К. Киров, И. Травенец, Monakow, Matussk).

Ниже даются характеристики наиболее распространенных антипаркинсонических препаратов для купирования синдрома нейролепсии, средние дозы, а также способы их применения.

Тригексифенидил. Trihexyphenidyl. Синонимы: артан, бензгексол, циклодол, пагитан, паркопан, паркан, перагит, пипанол, ромпаркин. Препарат широко употребляется для воздействия на медикаментозный паркинсонизм. Химически он представляет собой циклокегсил-1-фенил-1 (N-пиперидил)-3-пропанол-гидрохлорид. Тригексифенидил обладает выраженным центральным и периферическим холинолитическим действием, спазмолитическими свойствами и тормозит тремор, вызываемый в эксперименте нико-

[1] Благодаря исследованиям советских авторов (С. В. Аничков, П. П. Денисенко, М. Я. Михельсон, Р. Ю. Ильюченок, С. П. Голиков и др.) установлено, что антипаркинсонические средства обладают центральным и периферическим М- и Н-холинолитическим эффектом. *Прим. ред.*

тином. Препарат применяется при всех проявлениях нейролептического паркинсонического синдрома; одновременно у больных улучшается настроение, повышается активность. Дневная доза — от 5 до 15 мг. Некоторые авторы указывают, что в отличие от атропина тригексифенидил можно использовать и при глаукоме. Побочные явления: мидриаз, сухость во рту, тошнота, помрачение сознания и в очень редких случаях — делириозно-галлюцинаторные эпизоды. Прямых противопоказаний к применению препарат не имеет, но при гипертонической болезни, болезнях сердца, печени и почек, эпилепсии его употребление требует соблюдения осторожности.

Этибензатропин. Ethybenzatropin. Синонимы: пеналид, тропен, гидрилин. Химическая формула: N-этил-нортропан-бензгидрилэтер. Препарат наиболее пригоден при употреблении нейролептиков с преобладанием адренолитического действия, например резерпина, тетрабеназина, галоперидола, хлорперфеназина, флуфеназина, тиопропоразина. Препарат оказывает также хороший эффект при повышенном слюноотделении, гипергидрозе, абулическо-акинетическом и судорожном синдромах. Дневная доза от 10 до 15 мг. При дискинезиях этибензатропин вводится парентерально в дозе от 5 до 10 мг.

Побочные явления: сухость во рту, нарушение аккомодации, диспепсические расстройства, сухость кожи, чувство усталости. Этибензатропин противопоказан при глаукоме.

Биперидеи. Biperiden. Синоним: акинетон, норакин. Химически препарат близок к тригексифенидилу, обладает сходными с ним фармакодинамическими свойствами. Помимо нейролептического паркинсонизма, показаниями к применению биперидена служат легкие депрессии, аспонтанность, спастические параличи церебрального или спинального генеза, невралгия тройничного нерва. Дневная доза препарата — от 2 до 8 мг, а при тяжелых явлениях — до 12 мг. При дискенетических приступах — от 5 до 10 мг парентерально. Побочные явления при применении биперидена: сухость во рту, нарушение аккомодации, головокружение, чувство усталости, задержка мочеиспускания, оглушенность, пределириозное состояние.

Проциклидин. Procyclidin. Синонимы: кемадрин, трициламол. Химическая формула: 1-циклогексил-1-фенил-3-пирролидин-1-пропанолгидрохлорид. Препарат сходен с тригексифенидилом. Центральное действие проциклидина сильнее, чем атропина, а периферическая его активность в 25 раз слабее. Препарат обладает спазмолитическими свойствами, оказывает терапевтический эффект при ригидности мышц, а также при акатизии и тасикинезии, улучшает настроение. Дневная доза препарата — от 5 до 30 мг перорально. Парентерально — до 20 мг. Побочные явления при применении проциклидина: нарушение аккомодации, сухость во рту, чувство усталости, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, задержка мочеиспускания. Препарат противопоказан при глаукоме.

Бензтропин. Benztropin. Синонимы: когентин, кобрентин. Химически препарат представляет собой тропинбензгидрилэтер. Бензтропин сочетает в себе атропиноподобные и антигистаминные свойства, что соответствует его структуре. Препарат сходен с атропином и с антигистаминными медикаментами (дифенгидрамин). Препарат оказывает центральное успокаивающее и локальное анестезирующее действие, угнетает функции ствола мозга. Дневная доза — от 4 до 6 мг. Начинать лечение следует с дозы 0,5 мг. Побочные явления при применении бензтропина: сухость во рту, тошнота, диспепсические расстройства, чувство усталости и беспокойства, задержка мочеиспускания, спутанность сознания и состояние возбуждения. Препарат противопоказан при глаукоме.

Фенглютаримид. Phenglutarimid. Синоним: атурбан. Препарат обладает холинолитическим, адренолитическим и никотинолитическим действием. Применяется при всех проявлениях нейролептического паркинсонизма. Дневная доза — от 10 до 20 мг. Побочные явления: нарушение аккомодации, сухость во рту, задержка мочеиспускания, тахикардия, спутанность сознания. Препарат противопоказан при глаукоме.

Метиксен. Methixen. Синоним: тремарил. Препарат является производным тиоксантена со слабыми нейролептическими свойствами. Оказывает атропиноподобное, умеренное антигистаминное и сильное антитреморное действие. Применяется при всех формах паркинсонизма, в особенности при выраженном треморе. Дневная доза препарата — от 10 до 30 мг, иногда до 60 мг. Побочные явления при применении метиксена: сухость во рту, нарушение аккомодации, головокружение, чувство давления в голове. Противопоказания к применению метиксена до настоящего времени не установлены.

Допа. Dopa. Химическая формула препарата: L-3,4-диоксифенилаланин. Допамин является производным этого соединения, уменьшение количества которого в стриатуме, паллидуме и черной субстанции тесно связано с появлением паркинсонического гипокинеза. Согласно Birkmayer, L-ДОПА в настоящее время является единственным достаточно эффективным медикаментом против экстрапирамидного гипокинеза. Автор рекомендует вводить препарат по 25 мг внутривенно (медленно) ежедневно или через

день. Препарат все еще находится в стадии проверки (Gerstenbrand, Turner). Побочные явления: тошнота, тахикардия, потливость, рвота, чувство страха. После введения 150 мг И. А. Травенец наблюдал повышение артериального давления и легкую тахикардию.

Тропацин. Tropacin. Химически препарат подобен атропину, но вместо троповой кислоты содержит дифенилуксусную кислоту. Тропацин обладает холинолитическим, спазмолитическим и местным анестезирующим действием. Применяется при заболеваниях, сопровождающихся повышением мышечного тонуса. Дневная доза препарата — от 20 до 30 мг. Начинать лечение рекомендуется с более низкой дозы (в 2—3 раза меньше). Снижать дозу медикамента необходимо постепенно: резкое прекращение приема препарата вызывает ухудшение состояния больного. Тропацин подробно изучен М. Д. Машковским (по В. Петкову и сотр.).

Белапан. Bellapan. Болгарский препарат, состоящий из тотальных алкалоидов белладонны. Одна таблетка содержит 0,5 мг тотального экстракта. В качестве корректора до сих пор не нашел широкого применения в практике.

ИНХА-17. INHA-17. Препарат является производным гидразина изоникотиновой кислоты. Химически — пара-ацетаминобензальдегид-изоникотиноил-гидразон. Помимо бактериостатических свойств против туберкулезных палочек, ИНХА-17 оказывает положительное действие на нервную трофику. Г. Ганев после испытания ряда родственных препаратов на больных, страдающих различными видами паркинсонизма, включая и нейролептический, пришел к выводу, что ИНХА-17 является наиболее эффективным средством. Дневная доза препарата — от 300 до 400 мг с постепенным повышением ее до 1500 мг. Терапевтический эффект наступает медленно и проявляется между 3-м и 30-м днем. Побочные явления ИНХА-17 наблюдаются при более высоких дозах: тошнота, бессонница, тахикардия, преходящая гипертония.

Белазон. Bellazon. Комбинированный болгарский препарат, содержащий тотальные алкалоиды белладонны и ИНХА-17. Белазон оказывает влияние почти на все симптомы паркинсонизма. Дозировка регулируется строго индивидуально, для чего применяется драже трех видов, в которых содержится 150 мг препарата ИНХА-17. В драже желтого цвета находится 0,25 мг алкалоидов, в драже синего цвета — 0,5 мг, красного — 1 мг. Побочные явления при применении белазона наблюдаются при назначении очень высоких доз: тошнота, бессонница, чувство беспокойства, тахикардия (в результате действия ИНХА-17), сухость во рту, мидриаз, головокружение, задержка мочеиспускания, головная боль (вследствие передозирования алкалоидов белладонны).

Противопоказания: болезни печени, почек, диабет, выраженный атеросклероз, глаукома, базедова болезнь, тиреотоксикоз, сердечно-сосудистые заболевания в тяжелой форме.

Терапия антидепрессантами также сопровождается разнообразными побочными явлениями, преимущественно со стороны вегетативной нервной системы, в большинстве случаев адренергического характера: тахикардия, потливость, тремор, запоры, гипотония и др. Если принять во внимание, что переживания депрессивных больных носят нередко ипохондрический характер, становится ясно, что эти симптомы мучительны для них и вызывают отрицательное отношение к лекарствам и врачу.

Естественно, возникает вопрос о необходимости смягчения неприятных побочных явлений. Иногда состояние больного улучшается снижением дозы препарата, но в ряде случаев последнее нежелательно: это нарушает процесс лечения основного заболевания, а нередко, несмотря на уменьшение дозы лекарства, побочные явления продолжают беспокоить больного. В подобных случаях, согласно Kielholz, резко выраженные явления преимущественно адренергического характера могут быть устранены или значительно ослаблены одновременным применением гидергина и дигидергота.

Собственный опыт убедил нас в том, что ряд сопутствующих основной терапии симптомов можно в той или иной мере корригировать, если антидепрессивный препарат сочетать с некоторыми нейролептиками с широким спектром действия. Последние обладают как седативными, так и антидепрессивными свойствами и могут считаться переходными формами к чистым тимолептикам. Такое действие оказывает главным образом левомепромазин и хлорпротиксен. Для той же цели можно использовать и некоторые

транквилизаторы. Вполне пригоден препарат опипрамол, относящийся к группе тимолептиков, так как обладает транквилизирующими свойствами и снимает возбуждение вегетативной нервной системы. Перечисленные выше корректоры следует включить в схему лечения для приема больными на ночь; последний прием антидепрессивного препарата нужно приурочить к послеобеденному времени.

Корректоры, применяющиеся в процессе лечения больных антидепрессантами, в отличие от антипаркинсонических средств не являются специфически-корригирующими. Оказывая седативное действие и улучшая сон, они одновременно повышают толерантность больных к фармакотерапии. Это особенно важно, когда сопутствующие вегетативные и психические явления превышают так называемый вегетативный порог антидепрессивной терапии.

На аналогичных принципах строится и коррекция сопутствующих явлений при лечении психостимуляторами. Здесь, однако, возникает трудность, обусловленная тем, что снижение дозы препарата приводит к быстрому исчезновению требуемого эффекта. Применять психостимуляторы целесообразно в сочетании с гипнотическими и седативными средствами для устранения состояния возбуждения и бессонницы. Вместе с тем нельзя забывать об ответственности врача при использовании такой комбинации, поскольку при наличии соответствующего предрасположения возникает опасность привыкания к препарату (наркомания).

Разумеется, фармакотерапия, помимо сравнительно безвредных сопутствующих явлений, которые часто служат выражением собственно психотропного действия данного препарата, нередко сопровождается и более серьезными симптомами, указывающими на неблагополучие, которые следует считать осложнениями. Таким образом, эти новые симптомы не являются выражением лечебного эффекта психотропных медикаментов; они нежелательны, мешают проведению курса лечения и вредны для соматического и психического состояния больных. Появление этих симптомов нужно рассматривать как новое качество лечебного процесса, обусловленное неблагоприятным взаимодействием между психотропным веществом и организмом.

Различные побочные явления и осложнения, возникающие в процессе фармакотерапии психических заболеваний, будут рассмотрены ниже в особой главе. Появление осложнений сигнализирует о том, что необходимо принять соответствующие меры; если же и они окажутся неэффективными в течение короткого срока, препарат надо отменить. Когда осложнения носят резко выраженный характер, медикамент следует отменить немедленно.

В табл. 14 представлена ориентировочная схема профилактики и терапии наиболее часто встречающихся осложнений, возникающих в процессе лечения психофармакологическими средствами.

Некоторые взаимосвязи между осложнениями и прогнозом

Неврологические осложнения при нейролепсии, в особенности паркинсонизм, неоднократно были предметом обсуждений. Стали известны данные о прямой зависимости между неврологическими осложнениями и наступлением лечебного эффекта.

Один из первых, кто обратил внимание на этот вопрос, был психиатр Staehelin. В 1953 г. на основе своих предыдущих исследований,

Таблица 14

Симптомы	Профилактика	Терапия
Необратимые гиперкинезы	Поиск наиболее низкой лечебной дозы, попытки замены медикамента или его отмена	
Апатические и депрессивно-дисфорические состояния	Назначение минимальных доз больным с органическими заболеваниями центральной нервной системы	Серотонин от 20 до 40 мг
Состояния возбуждения адренергического характера		Гидергин или дигидергот
Преходящие состояния возбуждения	Избегание назначения барбитуратов (потенцирующее действие)	Диазепам — от 10 до 30 мг внутримышечно, промазин — 20 мг внутривенно
Делириозные состояния	Внимательное отношение к дозировке тимолептиков для пожилых больных, при сердечной недостаточности и при органических поражениях центральной нервной системы	Хлордиазепоксид до 100 мг, промазин — до 150 мг
Активизация шизофрении смена депрессивной фазы маниакальной	Внимательное отношение к дозировке тимолептиков	Отмена тимолептиков, назначение нейролептиков
Головокружение, слабость		Кофеин, метилфенидат
Коллаптоидные состояния	Постельный режим	Периферические сосудистые средства
а) Нейролептики	Периферические сосудистые средства	
б) Тимолептики	Не назначать адреналин и норадреналин	Инфузии с гипертензином[1] — 2—4 мг в 250 мл физиологического раствора
в) Ингибиторы моноаминоксидазы	То же	Заменители плазмы, переливание крови
Нарушение проводящей системы сердца	Электрокардиографический контроль, хинидин противопоказан[2]	Сердечные гликозиды, простигмин
Гипертермия		Фентоламин (регитин) — симпатиколитик
Диспноэ		Кордиамин, кофеин
Угнетение дыхательного рефлекса		Искусственное дыхание, цититон, кислород, очищение бронхов, трахеотомия
Желтуха	Холамин, феламин 3 раза по 1 таблетке в течение первых недель	Отмена препарата, как и при гепатите
Агранулоцитоз	Контроль картины крови, в особенности у женщин в течение первых 8 недель беременности	Отмена медикамента, как при внутренних болезнях
Увеличение веса тела	Смена медикамента	Психостимуляторы
Вазомоторный ринит	Избегать назначения резерпина	Нафазолин (привин), тицин, отривин

[1] Гипертензин — ангиотензин-амид, является сильным вазоконстриктором, действующим непосредственно на гладкие мышцы сосудов.

[2] Показаны также липотропные средства и димедрол. *Прим. ред.*

связанных с эпидемическим менингитом (1924), он подчеркнул, что у больных шизофренией, перенесших эпидемический энцефалит с последующим развитием паркинсонизма, наступало улучшение. Аналогичные факты приведены Steck, согласно которым у больных хронической формой шизофрении после перенесенного ими эпидемического энцефалита наступило улучшение; он объясняет (хотя и не совсем обоснованно) сущность ремиссии замещением эффективности «эпилептоидией». Эти соображения поддерживают некоторые другие клиницисты. Bente, например, усматривает в нейролептическом акинезе выражение «частичного соматодвигательного сна» со стержневым синдромом ослабления двигательной и иннервационной готовности. Школа Delay придерживается мнения, что нельзя отделить терапевтическую активность медикамента от его нейролептических свойств.

В то же время многие психиатры считают, что зависимости между лечебным эффектом и неврологическими побочными явлениями не существует. Собственный опыт убедил нас в том, что появление паркинсонического синдрома и нейродизлептических синдромов говорит об отчетливо выраженном положительном действии нейролептического медикамента. Однако не следует допускать развития массивной экстрапирамидной симптоматики, которая сковывает движения больного, что мешает ему свободно принимать пищу, а также вызывает у него отрицательное отношение к лечению.

Коротко остановимся на некоторых из наших исследований (Киров), связанных с прогностическим значением паркинсоидного синдрома при терапии нейролептиками.

Связь между появлением паркинсонизма и наступлением ремиссии психоза была изучена на 100 больных шизофренией, которые подверглись лечению хлорпромазином и серпазилом. В тех случаях, когда в процессе лечения наблюдался паркинсоидный синдром, ремиссия наступала в два раза чаще.

Так, из 77 больных, у которых не были обнаружены явления паркинсонизма, ремиссия наступила у 36 больных, т. е. в 47%; из 23 больных, у которых наблюдался паркинсонизм, 20 человек, т. е. 87%, дали хорошую ремиссию.

В связи с проблемой зависимости паркинсоидных симптомов и прогноза представляют интерес наши данные о связи между количеством нейролептиков, принятых больным, и вероятным появлением экстрапирамидного гипокинеза. Анализ клинического материала позволяет сделать следующие выводы.

1. Чем больше доза серпазила, тем чаще наблюдается паркинсонизм.

2. Комбинация двух медикаментов, даже в сравнительно небольших дозах (у пяти больных), во всех случаях приводила к появлению паркинсоидного синдрома.

При анализе взаимосвязи между появлением паркинсоидных симптомов и процессом выздоровления заслуживают внимания некоторые особенности в динамике этих двух процессов.

Следует подчеркнуть, что не только материалы клинико-статистического изучения, но и данные развития психоза у каждого индивидуума подтверждают наличие связи между отзвучанием психоза и появлением паркинсоидных признаков. Почти у всех наблюдавшихся больных исчезновение аффекта напряжения, resp. возбуждения, наступает одновременно с появлением скованности движений. Нередко имеют место бредовые идеи, но до момента полного исчезновения они лишены эмоционального компонента и теряют свою убедительность. То же самое происходит и с галлюцинациями: больной продолжает прислушиваться к ним, но воспринимает их с безразличием, свойственным личности, опустошенной психозом, а с нарастающей верой в свое выздоровление.

В настоящее время считается выясненным и доказанным, что не существует такого нейролептика, который не вызывал бы гипокинеза при использовании дозы, соответствующей его антипсихотическому действию. Антипсихотический эффект наступает благодаря нейролептическому синдрому, который образует «брешь» в картине психоза. Психоз «ослабевает» вследствие воздействия еще не распознанного, но антагонистического ему фактора, который нельзя отделить от нейролепсии. По удачной формулировке Freyhan (1957), «лечебное действие нейролептиков осуществляется посредством психомоторики». «Специфически новое, — продолжает он, — обусловлено трансформированием темперамента больного». Известно также, что экстрапирамидные осложнения чаще всего возникают между второй и четвертой неделей лечебного курса. В течение этого периода и происходит ваго-трофотропная перестройка вегетативной реактивности, т. е. устанавливается парасимпатикотония. Таким образом, нейролепсия, паркинсонизм и парасимпатикотония являются новыми симптомами, замещающими острую продуктивную симптоматику психоза [1].

Дозировка тимолептиков, как подчеркивают Kielholz, Heinrich и др., определяется появлением признаков, указывающих на возбуждение вегетативной нервной системы. При употреблении антидепрессивных средств не следует, однако, допускать состояния спутанности сознания у больного, несмотря на то что именно после делириозного эпизода, возникшего в результате неправильного лечения или сверхреактивности организма, нередко быстро наступает отзвучание депрессии.

И здесь, хотя не так отчетливо, как при лечении нейролептиками, проступают явления, говорящие о зависимости между терапевтическим эффектом и побочными явлениями со стороны центральной нервной системы. Наиболее характерным осложнением, вызываемым тимолептиками, бесспорно являются делириозно-аментивный и боязливо-параноидный синдромы. Последние настолько присущи всем тимолептикам и в такой степени не зависят от их химического строения, что Heinrich предложил считать одним из признаков тимолепсии «делириогенную» потентность данного препарата. В последующей стадии тимолепсия в противоположность нейролепсии устанавливается по преобладанию эрготропной настроенности вегетативной нервной системы, т. е. симпатикотонии. С полным основанием Selbach определяет делирий как «протрагированный шок». Собственным путем автор пришел к единому с Delay пониманию роли неспецифических стрессорных механизмов в шоковой терапии психозов.

В то же время было бы ошибкой ставить в зависимость непосредственный терапевтический эффект с клинически определяемыми осложнениями: паркинсонизм и делириозные эпизоды не являются обязательным условием купирования психоза.

Экстрапирамидные симптомы — всего лишь индикаторы терапевтической силы нейролептиков, в то время как делириогенная способность тимолептиков — мерило их антидепрессивных свойств [1]. Оба эти явления нужно рассматривать только как «клинически уловимую проекцию решающих функциональных изменений в темном поле соматики». Это снова убеждает в том, что лечебное воздействие в своей позитивной сущности не прямолинейно и не прямое следствие преходящих побочных явлений, а результат отдаленных, более глубоких перестроек биологического характера.

---

[1] Приведенные соображения все же не могут полностью объяснить сущность нейролептического и тимолептического воздействия и не отражают всего многообразия явлений, возникающих в ходе психофармакотерапии. *Прим. ред.*

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

В отличие от других методов лечения психических заболеваний противопоказаний к применению фармакотерапии значительно меньше. Однако имеющиеся данные о побочных явлениях и осложнениях, вызываемых психотропными препаратами, говорят о том, что при фармакотерапии необходима предосторожность и внимательное наблюдение за соматическим и неврологическим состоянием больных.

Абсолютных противопоказаний к применению психотропных средств мало. К ним относятся: алкогольная и барбитуровая интоксикации, поскольку взаимное потенцирование действия этих веществ и психотропных средств может вызвать тяжелые коматозные состояния с летальным исходом.

Относительные противопоказания к применению психотропных средств: тромбофлебиты, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, выраженный общий и мозговой атеросклероз, паркинсонизм, заболевания паренхимы печени и почек, глаукома, различные формы эпилепсии.

Кроме этих наиболее общих противопоказаний к применению различных групп психофармакологических средств, нужно обращать внимание на ряд заболеваний, о которых известно, что определенные психотропные препараты могут вызвать их обострение. Так, использование фенотиазинов требует особого внимания к состоянию функций печени и желчных путей. Серьезным противопоказанием являются также экземы и уртикарии. Медикаменты, подобные перфеназину и бутирофенонам, не следует назначать больным с органическими заболеваниями нервной системы. Прием резерпина противопоказан при язвенной болезни.

Антидепрессивные препараты опасно применять при острой шизофрении, хроническом алкоголизме (делирий!), непосредственно после проведения курса лечения ингибиторами моноаминоксидазы, а также при задержке мочеиспускания различного генеза.

Противопоказаниями к применению психостимуляторов служат: тиреотоксикоз, симпатикотония в резкой степени, высокое артериальное давление, острая форма шизофрении, состояния психотического возбуждения[1].

ЛИТЕРАТУРА

Ганев Г., Абаджиев М., Стоянов В. Паркинсонов синдром. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961.

Ганев Г., Карамалаков М., Цекова М. Журн. им. С. С. Корсакова, 1966, 66, 12, 1864—1868.

[1] К этим общим положениям авторов о противопоказаниях к психофармакотерапии можно сделать некоторые добавления. Так, к абсолютным противопоказаниям следует отнести не только алкогольную и барбитуровую, но и другие интоксикации (тетраэтил-свинец, грибные яды и др.). Многие относительные противопоказания при правильной терапевтической тактике не препятствуют лечению. Например, согласно опыту нашей клиники, при доброкачественно и подостро протекающих гепатитах допустимо применение таких нейролептиков, как френолон или галоперидол, естественно, под контролем терапевта и т. д.

При применении фенотиазинов (особенно хлорпромазина!) следует особое внимание обращать не только на состояние печени и желчных путей, но и на сердечно-сосудистую и кроветворную системы. Это же относится и к кожным заболеваниям (в частности, склонность к медикаментозным аллергическим реакциям), а также бронхиальной астме, коллагенозам и пр. *Прим. ред.*

Ганев Г., Хаджиев Д., Карамалаков Л., Цекова М., Сираков А., Атанасов К., Чанков Ив., Цолов Н., Василева И. Съвр. мед., 1966, 12, 4/5, 35—44.

Зак Н. Н. Журн. им. С. С. Корсакова, 1959, 59, 12, 1494—1498.

Киров К. В сб.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 64—69.

Левит В. Г. Журн. им. С. С. Корсакова, 1958, 58, 5, 625—627.

Петков В., Овчаров Я., Станева Д., Цонев Ив. Проблеми на съвременната клинична фармакология. Ред. В. Петков. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1960.

Равкин И. Г., Самтер Н. Ф. Журн. им. С. С. Корсакова, 1960, 60, 9, 1204—1209.

Рохлин Л. Л. В сб.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлин и др. М., 1962, 13—24.

Тарасов Г. К. В сб.: Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Июль 1963 г. Т. 5. Пограничные состояния. М., 1965, 449—452.

Темков Ив., Бояджиева М. Съвр. мед., 1957, 8, 10, 47—55.

Темков Ив., Димитров Хр., Даскалов Ж. Съвр. мед., 1967, 18, 9, 721—729.

Темков Ив., Бояджиева М., Дицова А., Бояджиев Цв. В сб.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София, изд-во «Мед. и физкулт.» 1961, 5—30; 44—51.

Травенец И. А. Журн. им. С. С. Корсакова, 1966, 66, 5, 703—706.

Angst J. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1963, 91, 1, 267—272.

Arieti S. In: American Handbook of Psychiatry, ed. S. Arieti. vol. 1. New York, Basic books, 1959, 455—507.

Ayd F. J. In: Neuropsychopharmacology, vol. 6, ed. P. B. Bradley, etc. Amsterdam, Elsevier, 1964, 572—574.

Battegay R. Gruppenpsychotherapie und klinische Psychiatrie. Basel, Karger, 1963.

Battegay R. Nervenarzt, 1966, 37, 12, 552—556.

Beecher H. K. J.A.M.A., 1955, 159, 17, 1602—1606.

Behn W., Frahm M., Fretwurst E. Klin. Wschr., 1956, 34, 31, 32, 872.

Benedetti G. Klinische Psychotherapie. Bern, Huber, 1946.

Bente D. In: Mehrdimensionale Diagnostik und Therapie. Stuttgart, Thieme, 1953, 272—278.

Birkmayer W., Hornykiewicz O. Wien. klin. Wschr., 1961, 73, 45, 787—788.

Bister W. Z. Psychother. med. Psychol., 1966, 16, 3, 81—93.

Bleuler M. Praxis, 1967, 56, 10, 326—331.

Chassagne P., Deveaux J. P. Therapie, 1966, 21, 1, 45—47.

Coirault R., Girard V., Jarret R., Rouif J. Ann. méd.-psychol., 1959, 117/2, 1, 45—72.

Colomb G. Rev. Neuropsychiat. infant., 1967, 15, 1/2, 95—107.

Croboz R. F. In: Psychopharmakologie im Kindesalter. ed. E. Lutz. Basel, Schwabe, 1965, 24—39.

Cornu Fr. In: Psychiatrie der Gegenwart, Hrsg. H. Gruhle etc. Bd. 1, Teil 2. Berlin, Springer, 1963, 495—659.

Degkwith R. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1963, 31, 7, 329—378.

Degkwitz R. Ibid., 1964, 32, 3, 105—161.

Degkwitz R., Wenzel W. In: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie, Hrsg. H. Kranz und K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1967, 101—105.

Delay J., Deniker P. Méthodes chimiotherapeutiques en psychiatrie. Paris, Masson, 1961.

Favre-Tissot M., Broussolle P., Robert J.-M., Dumont L. In: Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.). Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964, 40—48.

Federn P. Ichpsychologie und die Psychosen. Wien, 1924.

Freyhan F. Nervenarzt, 1957, 28, 11, 504—509.

Freyhan F. Ibid., 1960, 31, 3, 112—118.

Gallant D. M., Erwards C. G., Bishop M. P., Galbraith G. C. Am. J. Psychiat., 1964, 121, 5, 491—493.

Garneret N., Boissenin J., Muyard J. Encephale, 1965, 54, 3, 265—283.

Gerstenbrand F., Prosenz P. Praxis, 1965, 54, 46, 1373—1377.

Goldberg S. C., Schooler N. R., Davidson E. M., Kayace M. M. Psychopharmacologia (Berl.), 1966, 9, 1, 31—47.

Grahmann H., Peters U. Nervenarzt, 1962, 33, 9, 398—403.

Gross H., Langner E. Wien. med. Wschr., 1962, 112, 35, 653—656.

Haase H.-J. Dtsch. med. Wschr., 1963, 88, 11, 505—514.

Haase H.-J. Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Düsseldorf, Janssen, 1966.

Heinrich K. Med. Welt, 1961, 7, 335—340.
Heinrich K. Nervenarzt, 1965, 36, 8, 350—353.
Helmchen H. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1963, 31, 3, 160—175.
Helmchen H., Hippius H. In: Kran H., Heinrich K. (Hrsg.). Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964, 29—39.
Helmchen H., Hippius H. Arzneimitt.-Forsch., 1966, 16, 2a, 224—246.
Hertrich O. In: Neuropsychopharmacology, v. 3. ed. P. B. Bradley. Amsterdam. Elsevier, 1963, 391—393.
Hertrich O. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1695, 33, 2, 49—111.
Hippius H., Kanig K., Selbach H. In: Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Hrsg. N. Petrilowitsch. Basel, Karger, 1966, 16—21.
Jung K. G. Die Beziehungen der Psychotherapie zur Seelsorge. Zürich, 1923.
Kielholz P. In: Neuropsychopharmacology, v. 3, ed. P. B. Bradley. Amsterdam, Elsevier, 1964, 543—547.
Kielholz P. Diagnose und Therapie der Depressionen für der Praktiker. München, Lehmanns, 1965.
Kline N. S. In: Psychopharmacology frontiers. Ed. N. S. Kline. London, Churchill, 1959, 15—20.
Kuhn R. Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 17, 590—601.
Labhardt F. Praxis, 1964, 53, 46, 1553—1559.
Lutz J. In: Psychopharmakotherapie in Kindesalter. Ed. J. Lutz. Basel, Schwabe, 1965, 75—82.
Mauz F. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1965, 206, 6, 584—598.
Moller K. O. Pharmakologie. Stuttgart, Schwabe, 1966.
Moreno J. L. Gruppenpsychotherapie und Psychodrama. Stuttgart, 1959.
Neumann H. In: Neurolepsie und Schizophrenie, Hrsg. H. Kranz und K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1962, 164—168.
Olson G. W., Petersen D. B. J. nerv. ment. Dis., 1962, 134, 2, 145—149.
Petrilowitsch N. Wien. Z. Nervenheilk., 1965, 22, 3, 195—209.
Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. 2. Aufl. Basel, Karger, 1968.
Pöldinger W. Nervenarzt, 1966, 37, 3, 121—123.
Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis, Hrsg. P. Kielholz. Bern, Huber, 1965.
Rasjkis H. A. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 1957, 78, 6, 491—499.
Rickels K., Lipman R., Raab E. J. nerv. ment. Dis., 1966, 142, 6, 548—554.
Robson J. M., Sullivan F. M. Lancet, 1963, 1, 7282, 638—639.
Rosen J. N. Psychotherapie der Psychosen. Stuttgart, Hippokrates, 1962.
Selbach H. In: Neuropsychopharmacology. v. 3. ed. P. B. Bradley. Amsterdam, Elsevier, 1964, 30—41.
Selbach H. Monatskurse ärztl. Fortbild., 1965, 15, 4, 185—190.
Shephard M. (ed.). Brit. med. J., 1965, 5439, 881—886.
Staehelin J. E. Arch. Neurol. Psychiat., 1954, 73, 2, 288.
Steck H. Encephale, 1956, 45, 4, 1083—1089.
Taeschler M., Loew D. In: Psychopharmakologie im Kindesalter. Ed. J. Lutz. Basel, Schwabe, 1965, 40—74.
Temkov Iv. In: Kongress der Psychiat. Neurol. Gesellschaft der DDR, 28—30, IX, 1967.
Tosetti K., Schlegel Ch. Z. ärztl. Fortbild. (Jena), 1962, 56, 20, 1112—1114.
Turner W. J., Merlis S. Dis. nerv. Syst., 1964, 25, 9, 536—541.
Villiers J. C. de. Brit. J. Psychiat., 1966, 112, 483, 109—118.
Vorster de Wet. Brit. J. Psychiat., 1965, 111, 474, 431—438.
Walther, Büel H. Ther Umschau, 1966, 23, 11, 454—457.
Winkler W. Th. Z. Psychother. med. Psychol., 1967, 17, 2, 54—72.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Во вступительной части было сказано, что общепринятые соматотерапевтические методы продолжают играть существенную роль и в современной терапии психических расстройств. Наш собственный клинический опыт позволяет нам полностью согласиться с точкой зрения тех психиатрических школ и отдельных клиницистов, которые, подчеркивая значение психофармакологических медикаментов в лечении психозов, придерживаются мнения, что этот вид терапии не является революцией в психиатрии и не ведет к полному отказу от прочих соматических методов. В каждом отдельном случае в соответствии с данным лечебным планом нужно помнить об инсулине и электрошоке и применять их разумно без догматической предвзятости или «предпочтения» какого-либо одного препарата другому.

ШИЗОФРЕНИЯ

Лечение шизофрении, самого распространенного и тяжелого психического заболевания, имеющего наибольшее значение в социальном отношении, продолжает оставаться одной из важнейших и нерешенных задач современной психиатрии.

В 1913 г. Kraepelin подчеркнул, что нераспознанность подлинных причин dementia praecox все еще не позволяет рассчитывать на серьезные успехи в лечении этого заболевания. Однако нельзя не согласиться с Müller, что в последние десятилетия, хотя изучение этиологии и патогенеза этого психоза не дало существенных результатов, в области его лечения достигнут такой успех, какого нет ни в одном другом разделе психиатрии. Если Mayer-Groß в объемистом томе «Handbuch Bumke» (770 стр.) посвятил описанию этого заболевания лишь 9 страниц, то в настоящее время литература по данному вопросу так обширна, что охватить ее почти невозможно.

Лечение шизофрении — сложный комплекс непрерывно действующих факторов: соматотерапии, психотерапии и социотерапии.

Соматическая терапия шизофрении продолжает оставаться основным методом лечения этого психоза, особенно в остром и подостром периодах процесса; при хронической же форме ее следует применять главным образом фармакотерапию в сочетании с активной психо- и социотерапией.

Как известно, наибольшее значение в терапии шизофрении имеют следующие соматические методы: лечение инсулином, судорожная и нейролептическая терапия, лечение сном и психохирургия.

Имеющийся клинический опыт говорит о том, что психохирургия как лечебный метод играет весьма ограниченную роль; в нашей же стране этот метод вообще не нашел применения и не имеет перспектив на будущее. Это обусловлено тем, что практиковавшиеся до сих пор психохирургические вмешательства оказались при шизофренических процессах неэффективными. Под их воздействием изменялись некоторые

вторичные реакции личности, но это, однако, нельзя считать терапевтическим эффектом в настоящем смысле слова.

Согласно учению И. П. Павлова, лечение сном является патогенетически обоснованной терапией шизофрении (Вл. Иванов), но в настоящее время оно как основной метод лечения этих психозов также играет ограниченную роль. По нашему мнению, лечение сном может применяться лишь как вспомогательное средство в целостном лечебном комплексе.

Терапевтический план

Каждый больной шизофренией представляет самостоятельную лечебную задачу. Во введении к специальной части данной книги были изложены принципы, на основе которых составляется лечебный план (выбор препарата или комбинация препаратов, дозировка и схемы применения, способ введения медикамента и т. д.). Основными критериями при составлении плана служат ведущий синдром психоза (так называемый target symptoms по Freyhan) и клиническая его форма (гебефренная, кататоническая, параноидная и т. п.).

Здесь следует подчеркнуть, что так называемые классические клинические формы шизофрении (параноидная, гебефренная и др.) в сущности отражают симптоматологию психоза в его поперечном разрезе и характеризуются неоднородным типом течения, поэтому не могут служить точными критериями правильного терапевтического подхода при большом разнообразии лечебных методов.

Какие прогнозы возможны на основе существующих клинико-терапевтических данных?

Для простой формы шизофрении характерен закономерный неблагоприятный прогноз заболевания, а также тип его течения. Прогноз при гебефренной форме (если диагноз правильно поставлен) практически таков же и, следовательно, лечебный план идентичен. Далеко не так часты кататоническая и особенно параноидная формы. Кататоническому процессу присущи две основные резко отличающиеся одна от другой разновидности. Приступообразная кататония с онейроидными чертами типа Gjessing дает настолько полные ремиссии, что может быть обозначена как фаза. Напротив, хроническая кататония крайне резистентна к терапевтическим вмешательствам, что заставляет пытливого исследователя усомниться в том, что обе эти разновидности относятся к одному и тому же заболеванию. Более сложен прогноз при галлюцинаторно-параноидных процессах. К ним относятся рекуррентная форма шизофрении, сопровождающаяся короткими бурными приступами, что соответствует французским boufées délirantes, и более тяжелыми приступами с последующим дефектом личности. Сюда входят также хронические галлюцинаторные формы при сохранном ядре личности и, наконец, парафренные процессы, протекающие на фоне глубокого изменения личности. Прогноз при всех этих процессах идентичен простой форме шизофрении. Каждый тип течения этого заболевания требует своих особых методов лечения.

Дифференцированное лечение шизофрении современными методами должно базироваться на симптоматике этих психозов в продольном их разрезе, т. е. на типах течения, которые достаточно точно ориентируют нас относительно наиболее целесообразного лечебного подхода и отдаленного прогноза заболевания.

Современная психиатрия стремится пересмотреть традиционную классификацию Kraepelin — Bleuler, которая уже не удовлетворяет нас, так как недостаточно полно характеризует динамику различных форм шизофрении.

Очень ценной является классификация, предложенная А. В. Снежневским и его школой. На основе всестороннего исследования шизофренического психоза на 3821 больном он различает три основных типа течения психоза: а) непрерывно прогрессирующий; б) приступообразный с умеренным изменением личности; в) рекуррентный.

Эти три типа течения психоза очень близки к тому, что было найдено Bleuler (1941) и Conrad (1958).

Большую помощь в разработке рациональной терапии оказало учение Kleist — Leonhard о формах шизофрении. Прогноз при системных формах шизофрении (согласно классификации этих авторов), обычно соответствующих ядерным формам, остается неблагоприятным даже при большой терапевтической активности. Более благоприятны по течению и исходу так называемые несистемные шизофрении, но развитие процесса при этих формах мало зависит от терапевтического вмешательства. Циклоидные психозы почти соответствуют периодически-рекуррентной форме шизофрении по классификации А. В. Снежевского. Здесь закономерна тенденция к спонтанному отзвучанию, что следует иметь в виду при составлении лечебного плана.

Венская школа, представленная Arnold, различает фазовые, приступообразные и прогредиентные процессы, что по существу совпадает с данными А. В. Снежневского [1].

Влияние нейролептиков на симптомы шизофрении

Большинство авторов отмечают, что неролептическая терапия оказывает воздействие почти на все симптомы и синдромы шизофрении. Как подчеркивает Э. Я. Штернберг (1962), нет ни одного проявления этого психоза, которое не изменялось бы в благоприятную сторону под влиянием нейролептиков. Kielholz также придерживается взгляда, что нейролептики оказывают положительный эффект на все так называемые основные (Grundsymptome) и дополнительные (акцессорные) симптомы (по Bleuler, к основным симптомам относятся расстройства мышления, аффективности и воли, к акцессорным — галлюцинации, бред, кататонические симптомы и многие другие). Все же на основе современного клинического опыта можно констатировать, что не все симптомы шизофрении одинаково чувствительны к действию нейролептиков. Одновременно здесь же следует указать на чувствительность симптомов шизофрении к другим соматическим методам (инсулин, электрошок).

Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, до сих пор нет полной ясности и единства во мнениях у различных авторов. Все предложенные схемы дифференцированного лечения различных психотических картин и форм шизофрении построены не в результате психогенетического и патофизиологического обоснования, а на базе эмпирического опыта или ex juvantibus.

Известно, что прицельные симптомы (target symptoms по Freyhan), на которые направлено действие нейролептиков, относятся к группе так называемой продуктивной симптоматики — позитивной в узком смысле: психомоторное возбуждение и напряжение, бредообразование, галлюцинации и т. п. (позитивная, или плюс-симптоматика, по существу идентична симптомам первого ранга Schneider и так называемым акцессорным симптомам по Bleuler). Непродуктивная симптоматика (которая также является позитивной) — подавленность, аутизм, ступор, негативизм — относительно более резистентна даже к сильнодействующим нейролептикам.

[1] Наиболее полное и систематичное изложение данных о клинических закономерностях течения шизофрении, имеющих основное значение для дифференцированной терапии этого заболевания, см. в коллективной монографии А. В. Снежневского, Р. А. Наджарова, Э. Я. Штернберга, Н. М. Жарикова, Ю. Ф. Полякова, К. К. Монахова, М. Е. Вартаняна и В. А. Ромасенко «Шизофрения. Клиника и патогенез» (Изд-во «Медицина». М., 1969). *Прим. ред.*

Представляет интерес предложенная Petrilowitsch схема для разграничения продуктивной психопатологической симптоматики шизофрении.

I. Доминирование бредообразования, диффузная эмоциональная расторможенность, проблески критичности, флюктуирующая и трудная для отграничения симптоматика.

II. Доминирование бреда с дифференцированной, успокоенной симптоматикой, отсутствие критичности, отчетливо выкристаллизовавшиеся симптомы, систематизированный бред.

Первая группа симптомов соответствует цветущей симптоматике, обусловленной бурной и расторможенной аффективностью, чаще на фоне страхов, реже — экстатического настроения, поддаются воздействию нейролептиков вплоть до возникновения критического отношения. Вторая группа глубоко инфильтрирует личность больного, изменяет ее и «переносит» в иной мир, бред здесь носит уже «мировоззренческий» характер, отношение к миру установившееся, хотя и неправильное. Аффективность длительна, обычно стенично-устойчива. Возникают так называемые паранойяльные картины, характерные для хронической шизофрении. Вторая группа глубоко резистентна к фармакотерапии; задачи здесь преимущественно социотерапевтического характера.

Особенное значение имеет лабильность параноидного синдрома к действию нейролептиков. Так, Gross и Kaltenbäck в своем руководстве по фармакотерапии подчеркивают, что чем больше позитивных симптомов в структуре параноидной шизофрении, тем эффективнее действие нейролептиков на параноидный синдром.

Т. А. Невзорова также согласна с тем, что нейролептики оказывают положительное воздействие на параноидные формы шизофрении, сопровождающиеся аэффективными расстройствами, страхами или двигательным возбуждением. Такого же взгляда по данному вопросу придерживается и Г. Я. Авруцкий.

Однако параноидный синдром, как и всякий другой, в отношении терапевтического воздействия имеет известные особенности. Hippius отмечает, что систематизированный бред при чистом параноидном синдроме обычно весьма резистентен к терапии. Заслуживает особого внимания утверждение Janzarik: чем большим изменениям подверглась целостная личность при бредовой форме шизофрении, тем она более резистентна к терапевтическому вмешательству.

Согласно Arnold, существуют синдромы, являющиеся неблагоприятными для любого лечения, например разорванность мышления, телесные галлюцинации, голоса в третьем лице, аффективная диссоциация. Мы считаем, что эти симптомы и синдромы не всегда столь резистентны, как утверждает автор.

Больные, у которых отмечаются гебефренные картины, при отсутствии инициативности и контактности также крайне резистентны к действию нейролептиков.

При состояниях кататонического возбуждения нейролептики дают хороший лечебный результат (по нашим данным, до 78%), но они мало эффективны при ступоре (около 7,5%).

Однако не все формы ступора одинаково чувствительны к психофармакотерапии. Т. А. Невзорова отмечает, что так называемый пустой ступор, т. е. не сопровождающийся продуктивной психопатологической симптоматикой и аффективным напряжением, чаще торпиден и резистентен к терапии, в то же время на легкий ступор, особенно протекающий с компонентом страха, нейролептики оказывают лучшее действие.

Здесь следует напомнить о работах А. Б. Смулевича и сотр. (1968), изучавших общее и элективное действие нейролептиков при шизофренных процессах. Большой объем наблюдений, проведенных этими авторами (458 больных), позволил им сделать существенные выводы, совпадающие с нашими.

1. При паранойяльном синдроме можно говорить об избирательной эффективности трифлуоперазина (стелазина) и галоперидола, подчеркивая преимущество последнего.

2. Этаперазин и галоперидол обладают отчетливым антигаллюцинаторным действием.

3. При навязчивых синдромах наиболее эффективным оказался хлордиазепоксид (либриум) и диксирозин (эзунос). Когда навязчивости носят полиморфный и «чувствительный» характер, лечение дает лучший результат.

Особого обсуждения заслуживает вопрос о чувствительности синдромов хронической шизофрении к действию нейролептических препаратов. Принципиально и здесь сохраняет свое значение правило, согласно которому продуктивная психопатологическая симптоматика легче поддается лечению, в то время как непродуктивная поддается лечению труднее или не поддается совсем. Мы считаем, что при такой констатации играет роль не только количественная выраженность симптоматики, но и стадия (давность) заболевания, или количество приступов, перенесенных больным. Имеет значение, развиваются ли галлюцинации, бред или психомоторные нарушения во время первого приступа психоза или это происходит на фоне определенных изменений личности. В последнем случае эффект лечения бесспорно слабее, несмотря на кажущееся сходство симптомов. Таким образом, совершенно очевидна роль фактора времени.

Здесь следует напомнить, что эта закономерность, обусловленная фактором времени, была известна еще до психофармакологической эры. Особенно важен первый год заболевания (Braunmühl), так как после этого периода возможность ремиссии (речь идет о спонтанной ремиссии) резко уменьшается: согласно Müller, — с 58 до 28%, по данным же Braunmühl, — с 55 до 26% со второго года заболевания. Kant (цит. по Kielholz) подчеркивает, что после четвертого года заболевания ремиссии составляют лишь 4%. По нашим материалам, после первого года заболевания случаи ремиссии сокращаются наполовину.

С точки зрения терапии шизофрении и лабильности шизофренной симптоматики к нейролептикам заслуживает серьезного внимания так называемый шизофренический дефект. Ряду проблем, связанных с шизофреническим дефектом, нами посвящена особая глава. Здесь мы лишь кратко обсудим вопрос о том, в какой мере шизофренический дефект поддается терапевтическому воздействию.

Подчеркнем, что истинный дефект этот можно свести к моносимптому, выражающемуся в «падении энергетического потенциала» (Conrad). Такой неспецифический дефицит личности практически рефрактерен к нашим терапевтическим возможностям, в том числе и к психофармакотерапии.

Однако нередко можно обнаружить определенную микросимптоматику, которая поддается лечебному воздействию.

В заключение считаем полезным сообщить некоторые данные об эффективности других соматических методов в этой области. Так, Barahona Fernandes и Polonio на основе наблюдений над 1500 больными отмечают, что наиболее чувствительны к инсулинотерапии больные с параноидными синдромами, в структуру которых включены идеи отношения, космические и религиозные переживания, галлюцинации, бред и т. п. По мнению этих авторов, инсулин более целостно воздействует на личность со всеми проявлениями ее психики.

Heimann, анализируя наблюдения над 116 больными, отмечает, что классическими показаниями к лечению инсулином считались параноидный и кататонический синдром; после же внедрения в медицинскую практику нейролептиков инсулинотерапия стала

применяться преимущественно при гебефренической и простой формах шизофрении, а также при торпидных и параноидных картинах.

Наши исследования подтверждают, что прицельный синдром для лечения инсулином — параноидный. Инсулинотерапия иногда эффективна при гебефрении и парафрении, когда другие методы лечения мало результативны.

Электрошоковая терапия показана при кататоническом синдроме — ступоре или возбуждении, а также при шизофренических картинах с депрессивными чертами, при мутизме и т. п.

Паракутная и пернициозная кататония (так называемая смертельная кататония по Stauder), протекающая с высокой температурой и нарушением обмена веществ, лечению нейролептиками не поддается. При этой форме, как известно, «средством выбора» является электрошок. В последнее время появились сообщения некоторых авторов (Gross и Kaltenbäck) о том, что во всех случаях сверхострой кататонии им удалось предотвратить смертельный исход применением нейролептиков без электрошока ввиду нарушения у больных обмена веществ и особенно электролитического баланса. Эти наблюдения в большой степени расходятся с нашим опытом и противоречат взглядам большинства авторов. Мы считаем, что нет достаточно убедительных данных, говорящих о том, что при этих формах шизофрении нейролептики могут заменить электрошоковую терапию, помимо тех случаев, когда существуют абсолютные противопоказания к применению электросудорожной терапии [1].

Лечение острого приступа

При остром приступе шизофренического психоза следует прежде всего правильно расценить первое проявление психоза. Клинически острый приступ может развернуться и как второй приступ или как последующее проявление психоза, после того, как больной более или менее длительное время находился в состоянии полной ремиссии. Терапевтически в обоих случаях это одна и та же проблема, хотя лечебный прогноз не будет сходен, если это относится к второму или третьему приступу заболевания.

Острый приступ наиболее характерен для периодических и приступообразно-прогредиентных типов течения шизофрении. Выбор нейролептика зависит от клинической характеристики острого приступа.

I. В тех случаях, когда больной находится в состоянии психомоторного возбуждения, если он напряжен, агрессивен, враждебен и т. д., первоочередная задача психиатра — быстро успокоить больного, в кратчайший срок сделать его безопасным для окружающих, предотвратить возможные попытки к самоубийству, а затем включить его в жизнь отделения. Для этой цели наиболее пригодны нейролептики с так называемым широким спектром действия (Breitband по Arnold или Basisneuroleptika по Gross и Kaltenbäck). По данным Arnold, нейролептик, применяемый для купирования возбуждения, должен обладать следующими свойствами:

1) вызывать сильное затормаживающее действие;
2) оказывать быстрый эффект не позднее чем через 30 минут после введения препарата;
3) быть пригодным для парентерального введения;
4) обладать достаточно длительным действием (10—12 часов);
5) не вызывать серьезных побочных явлений.

Современная клиническая практика, подтверждаемая нашим опытом, показывает, что наиболее пригодными препаратами, отвечающими упомянутым выше требованиям, является хлорпротиксен, хлорпромазин и левомепромазин. Дозировка этих препаратов определяется

[1] Согласно данным ряда исследователей, в том числе и советских (А. С. Тиганов), аминазин весьма эффективен при гипертоксической шизофрении. *Прим. ред.*

состоянием больного, который должен находиться под строгим наблюдением. Не следует забывать, что базис-нейролептики, особенно в начале их применения, вызывают сильный снотворный эффект, хотя это не является абсолютно необходимым, но, разумеется, не приносит и вреда. Если не удается купировать сильное возбуждение, рекомендуется препараты комбинировать. Gross и Kaltenbäck считают, что базис-нейролептики следует сочетать с диазепамом (седуксен) по 20—30 мг внутримышечно или внутривенно. Те же авторы, имеющие большой опыт лечения психотропными средствами, утверждают, что наиболее выраженный седативный эффект свойствен комбинации клопентиксола (сординола) внутривенно и диазепама (седуксена) внутримышечно. Мы также убедились в том, что прибавление к нейролептику с широким спектром действия хлордиазепоксида или диазепама значительно усиливает его затормаживающее действие и тем самым данный нейролептик более эффективно купирует психомоторное возбуждение.

При особенно тяжелых случаях возбуждения можно прибегнуть к комбинации нейролептиков с затормаживающим действием и гипнотиков. Kielholz отмечает, что внутривенное введение 50—200 мг промазина также вызывает быстрый успокаивающий эффект. Как утверждает Arnold, прибавление к хлорпротиксену 1—2 ампул прометазина (фенергена) усиливает его действие.

Следует подчеркнуть, что в качестве основного нейролептика хлорпротиксен более пригоден, чем хлорпромазин, не только потому, что первый действует сильнее и длительнее, но и потому, что он менее токсичен, а главное — не вызывает аллергических реакций у обслуживающего персонала.

Погружение больного в длительный сон с целью купировать возбуждение, как это предлагали некоторые психиатры в свое время, не считается лучшим из средств. Принцип современного лечения шизофрении — скорейшее приобщение больного к жизни отделения, больницы и применение других методов, главным образом трудо- и психотерапии.

Описанная выше начальная затормаживающая терапия должна быть продолжена до тех пор, пока больной полностью успокоится и станет доступным для второй фазы нейролептического лечения, направленного теперь против ядра психоза. Эту вторую фазу, которая продолжается до наступления ремиссии, можно назвать антипсихотической (антишизофренической). Она отличается от третьей фазы — так называемой поддерживающей терапии, которая занимает свое особое место в целостном комплексе нейролептического лечения шизофрении. На этом вопросе мы останавливались подробно во введении в психофармакологию.

II. Если приступ психоза протекает с кататонно-ступорозной симптоматикой, следует «растормозить» больного, чтобы подготовить его для второй фазы и для других лечебных воздействий (трудотерапия). К сожалению, большинство известных нам психотропных препаратов не обладает достаточно сильным и быстрым растормаживающим эффектом. Правда, такие препараты, как тиопроперазин, бутирилперазин, оказывают определенное активирующее действие и антиаутический эффект. Иногда при нерезко выраженной ступорозной картине мы добивались у больных некоторой расторможенности; в случаях более тяжелых, при резкой выраженности мутизма, негативизма, отказа от пищи, создающих угрозу для жизни больного, мы считаем целесообразным приме-

нять для снятия ступора электрошок, после чего приступить к второй фазе лечения — антишизофренической терапии.

III. Когда начальный период психоза протекает без психомоторного возбуждения и ступорозных явлений (хотя и сопровождается массивной шизофренической симптоматикой), больные не нарушают режима в отделении и не мешают проведению лечебных мероприятий. Естественно, в начале лечения затормаживающие и растормаживающие средства не применяются; следует без промедления начать продолжительное лечение (так называемая антишизофреническая, антипсихотическая терапия).

IV. Лечение больных четвертой группы, у которых психоз сопровождается бедной психотической симптоматикой (простая форма, некоторые гебефренические картины и т. п.), также следует начинать с антишизофренической терапии[1].

При проведении этого курса лечения следует:

1) выбрать наиболее подходящий для каждой данной клинической картины препарат или комбинацию препаратов;

2) определить методики применения и дозировки медикамента;

3) предварительно проверить реактивность больного на данный препарат;

4) внимательно контролировать возможные побочные явления, вызываемые препаратом.

Решение о выборе медикамента требует знаний в области фармакологии, фармакодинамики и лечебных свойств нейролептиков. Подробные данные по этим вопросам приведены нами в соответствующих главах общей части этой книги. Разумеется, каждый психиатр должен знать наиболее общие свойства препаратов различных групп. Известно, что лечебный эффект медикамента зависит не только от его химических свойств, но и от ряда других факторов — реактивности организма, особенностей психоза и т. п. Только учитывая это, можно объяснить, почему при данной форме шизофрении один и тот же препарат дает у различных больных неодинаковые лечебные эффекты при одной и той же клинической картине.

Мы считаем, что хорошую ориентировку (разумеется, общего характера) для выбора лекарственного средства при лечении шизофрении дает схема Gross и Kaltenbäck, которая дополняет некоторые концепции Petersen относительно лечебных свойств нейролептиков (рис. 13).

В отношении лечения шизофрении эти авторы с клинической точки зрения предлагают разделить нейролептики по характеру их действия на четыре группы. Мы считаем, что в известном отношении эта классификация сходна с делением нейролептиков на препараты с широким, средним и узким спектром действия (см. рис. 7).

Первая группа нейролептиков обладает сильными затормаживающими свойствами и отчетливым начальным гипнотическим действием. Эти препараты имеют преимущественно антихолинергические свойства и оказывают слабо выраженное действие на экстрапирамидную систему. Основные представители этой группы: хлорпротиксен и хлорпромазин.

[1] Выделение авторами фаз лечения носит схематический характер, так как всякая терапия, например купирование возбуждения, направлена на лечение заболевания («антишизофреническая терапия») и может начинаться не только с применения «затормаживающих» средств.

Вторая группа препаратов характеризуется тем, что гипнотический эффект является главным образом результатом их антихолинергического действия. Они быстро купируют выраженные продуктивные психопатологические синдромы шизофрении, такие, как галлюцинации, сопровождающиеся психомоторным возбуждением. Следует помнить, что побочные явления неврологического характера, вызываемые этой группой препаратов, плохо поддаются лечению антипаркинсоническими средствами, так как последние потенцируют их антихолинергический эффект. К препаратам этой группы относятся: бутирилперазин, перазин, клопентиксол, метилперидол.

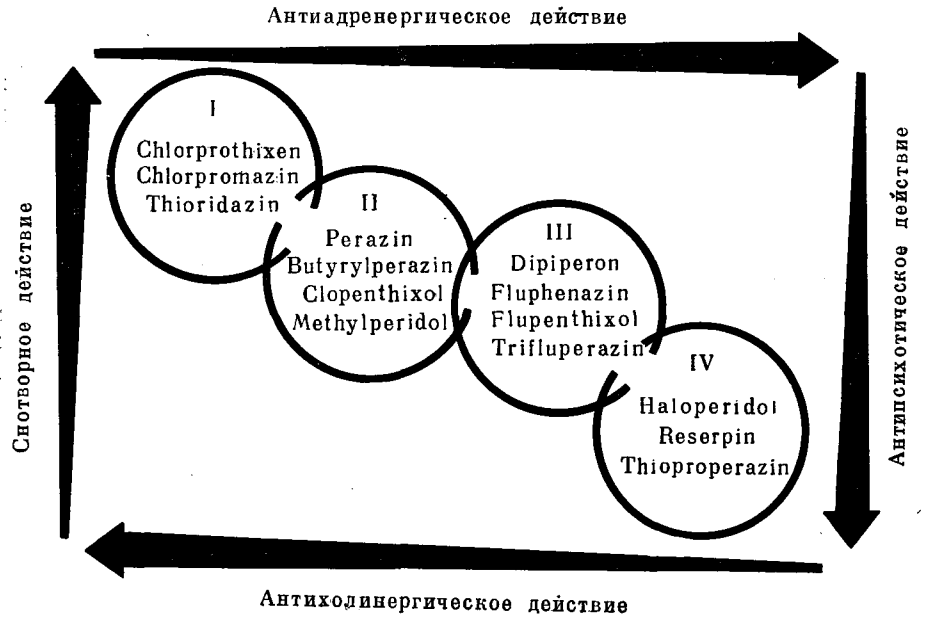


Рис. 13. Объяснение в тексте.

В третью группу входят главным образом трифлуорометилированные препараты фенотиазина и тиоксантена: флуфеназин, трифлуперазин, флупентиксол, а также дериват бутирофенона флоропипамид (Dipiperon). На вегетативную нервную систему препараты этой группы действуют преимущественно антиадренергически. Даже в малых дозах они оказывают антипсихотический эффект, а побочные явления легко устраняются антипаркинсоническими средствами.

К четвертой группе относятся препараты, которые обладают слабо выраженным начальным снотворным эффектом, но оказывают сильное антипсихотическое (антишизофреническое) действие. В малых дозах они повышают болезненно сниженную активность у больных и устраняют шизофреническую заторможенность. Этот эффект бывает синхронен с гиперкинето-гипертоническими экстрапирамидными проявлениями и экситомоторными кризами. Наиболее распространенные представители этой группы — галоперидол, тиопроперазин (мажептил).

Приведенные ниже краткие замечания имеют цель несколько расширить наши знания о действии нейролептиков и о выборе медикаментов.

1. Группа производных фенотиазина имеет следующие особенности:

а) из препаратов с алифатической боковой цепью применяется хлорпромазин, который, кроме отчетливо выраженного затормаживающего эффекта, обладает и антипсихотическим действием как при острых, так и при хронических формах шизофрении;

б) из препаратов с пиперидиновой боковой цепью при шизофрении с депрессивными чертами используется тиоридазин, однако препарат этот непригоден при острых и тяжелых формах психоза;

в) препараты с пиперазиновой боковой цепью имеют большое значение при лечении шизофрении. Они обладают сильным антипсихотическим действием и слабым затормаживающим эффектом.

Как подчеркивает Г. Я. Авруцкий, благодаря этим свойствам данные препараты особенно эффективны при состояниях, характеризующихся торпидностью психопатологических проявлений: при вяло текущих параноидных процессах, при вербальном галлюцинозе, кататоническом ступоре, апатико-абулических состояниях. Положительный лечебный результат описан и при маниоподобных синдромах (Kielholz). Трифлуперазин имеет особый тропизм к галлюцинаторно-параноидным синдромам. Тиопроперазин обладает сильно выраженным растормаживающим действием и поэтому применяется при кататонных и гебефренных вариантах ядерной формы шизофрении. Метафеназин (френолон) оказывает стимулирующее действие с тимолептическим оттенком, что позволяет использовать его при депрессивно-параноидных синдромах [1]. Ив. Темков и сотр. обнаружили подобные свойства и у флуфеназина, который применяется при апатико-абулических состояниях.

2. Из дериватов тиоксантена самый распространенный препарат — хлорпротиксен. Наряду с выраженным седативным эффектом он обладает и антидепрессивными свойствами. Поэтому хлорпротиксен показан при депрессивных формах и картинах шизофрении, сопровождающихся чувством страха.

3. Бутирофеноны по вызываемому ими действию и показаниям к применению при шизофрении весьма сходны с пиперазиновыми производными фенотиазина. При лечении кататонического возбуждения и маниакальных синдромов шизофрении особенно велика роль галоперидола [2]. Согласно Divvi и сотр., галоперидол является одним из наиболее сильно действующих препаратов при галлюцинациях и особенно при вербальном галлюцинозе, который с трудом поддается лечению производными фенотиазина.

4. Производные Rauwolfia Serpentina. В последние годы использование резерпина при лечении шизофрении резко сократилось, особенно при острых формах с преобладанием в клинической картине психопатологических нарушений.

Резерпин может применяться при некоторых хронических формах, оказавшихся резистентными к другим нейролептикам, а также к инсулиновой или электрошоковой терапии (Л. Л. Рохлин). В равной мере резерпин применяется и при шизофрении, сочетающейся с атеросклеротическими и гипертоническими расстройствами (Л. Л. Рохлин, Ив. Темков и др.). Однако из-за слабого антипсихотического эффекта резерпина

[1] Обладая этими свойствами, френолон не обнаруживает сильного антипсихотического действия, уступая в этом отношении другим пиперазиновым производным фенотиазинового ряда (О. В. Кондрашкова). *Прим. ред.*

[2] Это мнение не разделяется многими авторами. *Прим. ред.*

и выраженных побочных явлений, прежде всего в виде депрессии, становится понятным, почему резерпин все реже употребляется в психиатрической практике.

По своим химическим и фармакодинамическим свойствам к резерпину близки бензохинолизины (тетрабеназин). Благодаря умеренному антипсихотическому действию тетрабеназин применяется при легких параноидных и кататонических состояниях[1].

Терапевтические комбинации. Определяются сочетанием психотических синдромов в структуре психоза.

а) Нейролептики плюс антидепрессанты применяются при выраженных депрессивных состояниях. В данной комбинации нейролептик не только играет роль основного лечебного препарата, он предотвращает также появление параноидных или маниакальных синдромов, возникающих под влиянием антидепрессантов.

б) Нейролептики плюс стимуляторы назначаются при апатических и бедных симптомами формах шизофрении.

в) Нейролептики затормаживающего плюс незатормаживающего действия находят применение в тех случаях, когда психоз, помимо массивной психотической продукции (бред, галлюцинации и др.), которую необходимо купировать (нейролептики с узким спектром действия), сопровождается сильным возбуждением, аффектами страха, расстройством сна или вегетативными нарушениями (нейролептики, обладающие затормаживающим действием). Kielholz подчеркивает, что в подобных случаях очень хороший лечебный результат дает сочетание хлорпромазина и галоперидола.

г) Нейролептики затормаживающего действия плюс гипнотики применяются при состояниях сильного возбуждения. Наступает успокаивающий сон, который в отличие от барбитурового сна значительно менее токсичен.

д) Нейролептики плюс транквилизаторы (или паральдегид) — при резко выраженных расстройствах сна.

Особого внимания заслуживает сочетание нейролептиков с другими видами соматической терапии. Здесь может идти речь о двух возможностях — симультанная и сукцессивная комбинация.

а) Нейролептики плюс электрошоковая терапия. Применяется при рефрактерных ступорах, депрессивных формах с апатико-абулическим течением. Нужно иметь в виду, что сочетание электрошока и резерпина противопоказано: эта комбинация удлиняет апноэ.

б) Нейролептики плюс инсулиновые комы.

Эти методы можно применять и последовательно. Любой вид соматической терапии, как правило, применяется до лечения нейролептиками, которые закрепляют достигнутый лечебный эффект.

Схема лечения и дозировка. Существуют различные методы применения психотропных средств:

а) курс лечения мажептилом или галоперидолом (Arnold);

б) зубчатый метод (Neumann);

в) метод постепенного повышения доз и т. д.

На собственном опыте мы пришли к убеждению, что метод постепенного повышения дозы с поддержанием ее на определенном уровне, как и метод зигзага, должен применяться, исходя из клинической кар-

[1] В клинической практике широкого применения не получил. *Прим. ред.*

тины течения заболевания и индивидуальной реактивности больного. Ив. Темков и сотр. подчеркивают, что у больных, у которых обнаруживается резистентность к соматической терапии или у которых заболевание переходит в хроническую форму, метод зигзага с мажептилом (40—50 мг) или галоперидолом (15—20 мг) дает более эффективный результат. Однако мы считаем, что не следует доводить больного до химического шока.

Что касается дозировки, нужно, как правило, подбирать оптимальную дозу. Haddenbrock и Gross указывают, что для достижения терапевтической цели необходим минимум нейролептиков и максимум психотерапии.

Определение оптимальной дозировки. По Haase, оптимальная доза — это та, при которой появляются тонкие экстрапирамидные изменения моторики, устанавливаемые пробой почерка. По нашему мнению, дозы, определяемые этим методом, как правило, ниже оптимальных. Величина их зависит от терапевтического эффекта, который они оказывают, от индивидуальной чувствительности больного и его субъективного отношения к сопутствующим лечению явлениям[1].

Во избежание осложнений в первые 1—2 дня (если нет необходимости в быстром нейролептическом воздействии) следует назначать меньшие дозы, которые позволят определить, нет ли у больного повышенной чувствительности к данному препарату.

План лечения предусматривает также контроль за соматическим состоянием больных (функция печени, выделительной системы, показатели крови и т. п.).

Лечение субхронических и хронических форм шизофрении

Лечение субхронических и хронических форм шизофрении представляет собой значительно более сложную терапевтическую проблему, чем лечение острых приступов этого психоза. В настоящее время наибольшее количество больных, заполняющих психиатрические учреждения и нуждающихся в постоянной внебольничной психиатрической помощи, — это больные, страдающие хронической формой шизофрении.

При лечении хронической формы шизофрении нейролептиками сохраняются все принципы, которые были изложены при описании лечения острых приступов. Существенно, что при лечении хронической формы психоза роль инсулина и электрошока уменьшается. Особое внимание должно быть уделено мерам реабилитации и ресоциализации, которые на фоне нейролептического воздействия становятся более эффективными.

Терапевтический эффект при хронической шизофрении обусловлен соотношением в клинической картине продуктивной и непродуктивной симптоматики и наличием стабилизированной или так называемой дефектной симптоматики — ранний признак неблагоприятного течения процесса с тенденцией к снижению личности. Как уже было сказано, так называемая продуктивная симптоматика при хронической шизофрении значительно более резистентна к нейролептическому воздействию.

[1] Средние дозы всех препаратов приводятся при описании отдельных медикаментов.

Когда шизофренический процесс беден продуктивной симптоматикой, в лечебный план включаются методы, направленные на активизацию психотической продукции. Особенно хороший лечебный результат дает применение в качестве стимулирующего средства прививка четырехдневной малярии (Г. Узунов и сотр.). На собственном опыте мы убедились, что маляриотерапия (6—10 приступов) является весьма результативным методом. К сожалению, в связи с трудностями, связанными с сохранением малярийного штамма, этот вид терапии стал применяться значительно реже.

Перестройка общей реактивности организма одновременно с активизацией психотической продукции создает благоприятные предпосылки для последующего проведения нейролептического лечения, которое рекомендуется применять только по восстановлению соматического здоровья. Сказанное относится также к электросудорожной терапии.

В качестве стимулирующих средств могут быть использованы препараты, вызывающие у больных лихорадочные состояния, различные вакцины, сера и др. Последовательное сочетание этих препаратов с нейролептиками также приводит к положительному эффекту. Аналогичные рекомендации дает Arnold в монографии о лечении шизофрении[1].

Другим методом является активация шизофренического процесса путем применения тимолептиков.

Данный метод, найденный эмпирически, сформулирован и обоснован теоретически Heinrich (1960). Хорошо известно, что тимолептики и тимеретики, применяемые при замаскированных шизофренических процессах, а также при неоформленном алкогольном галлюцинозе, вызывают бурное развитие тлеющей продуктивной параноидной или галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Активация психоза приводит его к более доступной для терапевтического вмешательства стадии и форме, т. е. к тому, что Heinrich называет фармакологической динамичностью. Подобное «раскрытие и усиливание симптомов» (Baeyer), характерное и для электрошока, является признаком «тлеющей» активности процесса и обнадеживает в отношении прогноза.

К этому же кругу лечебных методов следует по существу отнести применение психотомиметиков при хронической шизофрении для «активации психотической продукции».

С нашей точки зрения, эти методы активации психоза менее эффективны, чем прививка малярии, которая, как уже отмечалось, вызывает большую биологическую перестройку организма и оказывает лечебный эффект при хронической шизофрении.

Нейролептическую терапию при хронической шизофрении рекомендуется проводить в течение продолжительного времени в сочетании с активной психотерапией и хорошо организованными мероприятиями социального характера.

При выборе препаратов сохраняют свое значение те же принципы, что и при остром приступе. Но в отличие от последнего при хронической форме в начале лечения применяются медикаменты с узким спектром действия из третьей — четвертой групп по схеме Gross и Kaltenbäck.

Данные препараты обладают более выраженным «антишизофреническим» действием и не вызывают чувства большой усталости и сонливости, а это позволяет сочетать фармакотерапию с целенаправленной трудотерапией и другими психотерапевтическими мерами. К тому же, как отмечает Haase, сами больные предпочитают эти препараты.

На основании собственного опыта, а также литературных данных мы считаем наиболее пригодными для этой цели препараты: тиопропе-

[1] Этот вопрос также разработан советскими исследователями (И. Г. Равкин, П. Ф. Малкин, Т. А. Невзорова, А. Л. Гамбург, Г. М. Курапова, Д. Д. Орловская, П. А. Хреков, В. Ф. Баранов и др.). *Прим. ред.*

разин (мажептил), трифлуперазин (стелазин), флуфеназин (лиоген), галоперидол, триперидол и др. При более бледной симптоматике и отчетливо выраженных характерологических изменениях личности больного хороший эффект дают проперициазин (неулептил) и метилперидол (луватрен).

В последнее время данные о применении оксипертина (Durit) показали, что в дозе 80—120 мг этот препарат повышает активность у больных, они становятся более инициативными и контактными (Calwell et al.). Предварительные данные наших наблюдений соответствуют сообщениям, имеющимся в литературе.

Положительный эффект, по нашим наблюдениям, дает использование в процессе лечения зигзагообразных (спиралевидных) курсов манжептила или галоперидола; в результате часто происходит обострение психоза, вслед за которым нередко возникает значительное улучшение. Мы согласны с теми, кто, проводя эти курсы лечения, отказывается от применения так называемого химического шока.

Если в ходе продолжительного лечения у больных возникают депрессивные состояния, следует осторожно наряду с нейролептиками назначать антидепрессивные средства.

Лечение так называемого шизофренического дефекта

Исходное состояние шизофрении, или так называемый шизофренический дефект личности, следует понимать как стадию в развитии психоза. Терапия исходных состояний этого психоза аналогична принципам и методам лечения на более ранних стадиях хронических форм.

На вопросе о том, что с клинической точки зрения представляет собой шизофренический дефект, мы здесь останавливаться не будем. Некоторые соображения по этому вопросу даны в разделе «Патоморфоз психозов».

Мы считаем, что к такому диагнозу, как исходное состояние шизофрении, или шизофренический дефект, нужно подходить очень вдумчиво. Опытному клиницисту встречались больные, которым был поставлен диагноз «дефект», но позднее (через месяцы и даже годы) обнаруживалось, что в их состоянии наступало существенное улучшение и они занимали свое место в социальной среде. Впрочем, мы наблюдали такие факты и в дофармакологическую эру. Мы согласны с Winkler, который утверждает, что большое количество больных, числящихся дефектными, по существу всего лишь «больничные артефакты», результат отсутствия стимулирующих внешних влияний в условиях госпитализации.

Нередко диагноз «шизофренический дефект» ставится неправильно, так как вялость и аутизм могут прикрывать другие психотические симптомы. Необходимо проанализировать, не являются ли внешние проявления дефекта (так называемый фармакогенный дефект) результатом продолжительной и недостаточно умело проведенной фармакотерапии. Поэтому под истинным шизофреническим дефектом следует понимать случаи, когда налицо глубокие изменения качеств личности преимущественно в отношении «падения энергетического потенциала» (Conrad), или так называемой «динамической пустоты, или инсуфициенции» (Janzarik). Эти формы шизофрении (истинный дефект) значительно более резистентны к фармакотерапии с ее возможностями в настоящее время.

Лечебный подход в подобных случаях состоит в следующем:

1) попытки активации психоза методами, применяемыми при лечении хронической шизофрении;

2) использование нейролептиков с узким спектром действия (тиопроперазин, галоперидол и др.);

3) активная психо- и социотерапия.

Поддерживающая терапия

Третьим этапом лечения шизофрении является так называемая поддерживающая терапия.

Во введении к специальной части мы рассмотрели некоторые методические и теоретические вопросы, связанные с этим видом терапии. Здесь мы вкратце определим место, которое данный метод занимает в лечении шизофрении.

Без преувеличения можно сказать, что при лечении хронической шизофрении чаще всего применяется поддерживающая терапия. Мы считаем, что поддерживающая терапия заключается в следующем.

1. Продолжительное применение нейролептиков после лечения другими методами (электрошок, инсулиновые комы и т. п.), которые не привели к хорошей ремиссии. Продолжительное применение нейролептиков можно проводить также вслед за уже закончившимся курсом нейролептической терапии высокими дозами.

Наш опыт показывает, что употребление поддерживающих доз различных нейролептиков успешно дополняет проводимое лечение, устраняет ряд симптомов, которые не удается снять ни классическими методами, ни активным нейролептическим лечением.

Ив. Темков и сотр. отмечают, что, если в ходе поддерживающей терапии возникают абортивные рецидивы или обострение психоза, купировать их можно в амбулаторной (домашней) обстановке значительно быстрее и меньшими дозами нейролептиков, чем в начале лечения[1]. Если же необходимо применить другой вид терапии (например, электрошок), его эффект достигается меньшим числом процедур.

Особенно велика роль поддерживающей терапии при лечении хронических больных. Под ее благотворным воздействием больные возвращаются в семью и социальную среду, проявляя удовлетворительную трудовую активность. Без поддерживающей терапии, как отмечают Hippius и Selbach, такие больные действительно ведут себя как страдающие «шизофреническим дефектом» и нуждающиеся в длительном пребывании в больнице.

2. Поддерживающая терапия нейролептиками применяется для удлинения срока и улучшения качества ремиссии, а также для уменьшения вероятности наступления «шизофренического дефекта». Прием же нейролептиков для предотвращения новых приступов психоза Ив. Темков и Вл. Иванов рассматривают не как метод лечения шизофрении, а скорее как фармакопсихопрофилактику этого заболевания.

Целесообразность применения нейролептиков с профилактической целью, несмотря на накопленный мировой опыт, остается спорным, требующим дополнительного изучения, вопросом. Некоторые авторы считают, что поддерживающая терапия значительно уменьшает количество рецидивов. Другие придерживаются мнения, что прием нейролептиков

[1] Об этом писали также многие советские авторы: И. Г. Равкин, Н. Ф. Самтер, Г. К. Тарасов, Ф. О. Каневская и М. Я. Цуцульковская, Г. А. Ротштейн, В. Г. Левит, Е. Д. Красик и др.

не служит профилактикой новых приступов, а приводит даже к учащению рецидивов заболевания.

Несмотря на противоречивость данных (что обусловлено как различными психопатологическими картинами, по которым оцениваются результаты лечения, так и недостаточной их изученностью, имеется ряд интересных сравнительных и динамических исследований, говорящих об эффективности поддерживающей терапии как профилактического метода. Так, Caffey и сотр. (цит. по Eicke) отмечают, что среди хронических больных после значительного снижения доз медикамента с последующей заменой плацебо у 15% вскоре возникали рецидивы; если лекарство полностью заменяется плацебо, рецидивы наступают у 45% больных; если же больные принимают оптимальные поддерживающие дозы медикамента, рецидивы появляются лишь у 5%.

Очень интересны данные Hippius и Selbach о стабильности ремиссий и частоте наступления дефекта. Авторы сравнили две группы больных, из которых одну лечили в течение короткого времени нейролептиками, тогда как больные второй группы на протяжении ряда лет систематически пользовались поддерживающей терапией. При этом было с достоверностью установлено, что у второй группы стабильность ремиссии была длительной, а частота наступления дефекта меньше, чем у больных первой группы, получавших психофармакологические препараты лишь в период обострения психоза.

О большей опасности возникновения рецидивов при отсутствии разумной поддерживающей терапии говорят Tolle, Gross с сотр. и др. С полным основанием Kielholz предупреждает, что резкое прекращение поддерживающей терапии может через несколько дней, а иногда и месяцев привести к появлению рецидивов.

Мы также считаем, что поддерживающая терапия является очень ценным методом лечения шизофрении. Она создает благоприятные предпосылки для эффективной психотерапии и для проведения ряда мероприятий по трудоустройству больных, что особенно важно при этом заболевании[1].

Нередко поддерживающая терапия проводится в течение многих лет. Это требует от врача постоянной заботы о больном. При выборе препарата нужно иметь в виду следующее: а) медикамент должен оказывать выраженное антипсихотическое действие, б) быть мало токсичным, в) обладать слабым седативным действием, г) побочные явления должны легко поддаваться корригированию.

Оптимальную дозировку следует определять для каждого больного и для каждого препарата в отдельности с учетом субъективных переживаний больного. Необходимо иметь в виду вероятность привыкания больного к данному препарату и своевременно заменять его другим.

Все, что связано с поддерживающей терапией в домашней обстановке, требует от врача постоянного наблюдения и контроля за состоянием здоровья больного. Это, впрочем, является первостепенной задачей внебольничной психиатрической помощи. Такая служба осуществляется у нас диспансерами и диспансерными отделениями больниц.

Перед врачами диспансера стоят следующие задачи.

[1] По мнению большинства советских исследователей, вопрос о целесообразности поддерживающей терапии и методик ее проведения, как и вообще терапевтическая тактика при шизофрении и других психических заболеваниях, не может решаться только на основании статистических данных в рамках недостаточно клинически дифференцированных групп. Лишь только конкретный клинический анализ всех закономерностей течения заболевания у данного больного с учетом формы, этапа, стадии течения, психопатологических особенностей состояний во время психоза, их динамики в ходе психофармакотерапии, характера возникшей ремиссии и пр. позволяют устанавливать показания к виду и методу терапии, в том числе и поддерживающей. Так, например, если при всех вариантах непрерывно протекающей параноидной шизофрении длительное дифференцированное поддерживающее лечение является неотъемлемой частью терапевтического комплекса, то при благоприятных периодических формах, дающих стойкие интермиссии, оно нецелесообразно, так как не может предотвратить рецидив, способствует адаптации к нейролептикам, затрудняет социально-трудовую реадаптацию, а в ряде случаев способствует учащению приступов (С. Г. Жислин, Г. Я. Авруцкий, В. А. Егоров и др.). *Прим. ред.*

1. Убедить больного и его близких в необходимости принимать в течение продолжительного времени назначенное лекарство. Практика показывает, что в тех случаях, когда приступ заболевания еще не купирован, близкие больного стремятся обеспечить регулярный прием назначенного ему лекарства. Однако, когда больной находится в состоянии ремиссии, он и его близкие не всегда склонны проводить лечение, которое они считают уже ненужным. Необходима серьезная разъяснительная работа со стороны врачей диспансеров о важности этого лечения. Eicke рекомендует знакомить больного с наиболее существенными симптомами психоза, которым он страдает, чтобы при появлении первых признаков заболевания пациент сам начал регулярно принимать лекарства. Мы считаем, что такая информация о симптоматологии психоза может привести к латентной ятрогении у каждого больного, поэтому такой метод неприемлем для профилактики психоза. Диспансер и близкие больного должны внимательно наблюдать за ним и тотчас сообщать лечащему врачу о начальных симптомах нового приступа.

Значительным прогрессом в области поддерживающей терапии является применение в последнее время депо-препаратов (флуфеназин-энантат) до 2 мл внутримышечно (1 мл=25 мг), которые создают необходимую концентрацию препарата в крови в течение 2—3 недель. Это особенно важно для тех больных, которые из-за негативизма или бредового отношения к лечению отказываются принимать лекарства (Flügel, Haase). Опыт применения этих препаратов, однако, пока еще недостаточен. Есть данные о том, что резорбция этих медикаментов происходит неравномерно[1].

2. Необходимо систематически контролировать, принимают ли больные поддерживающие дозы назначенных лекарств, а также следить за их психическим состоянием и возможными побочными явлениями.

3. Особенно большого внимания требуют те больные, у которых под влиянием нейролептиков (главным образом аминазина) возникают депрессивные явления и возможны попытки к самоубийству. Это вызывает необходимость в некоторых случаях в поддерживающую терапию включать и антидепрессивные препараты.

Фармакологические предпосылки психо- и социотерапии шизофрении

Во введении к специальной части мы указывали, что на фоне лечения психотропными средствами психотерапия психозов, а также социотерапия получили для своего применения более благоприятные условия, чем при других соматических методах. Это обусловлено следующими причинами:

1) больные на протяжении всего периода лечения находятся в ясном сознании;

[1] В настоящее время вместо флуфеназин-энантата применяется более совершенная модификация — флуфеназин-деканоат, который обладает более длительным действием (до 4—5 недель) и дает меньше побочных эффектов. После подбора оптимальной дозы флуфеназин-гидрохлорида переходят на лечение депо-флуфеназином. Средняя дозы обычно равна 25—50 мг внутримышечно с интервалом 4 недели. Кроме того, известны и другие депо-препараты: флупентиксол-деканоат и флуспирилен. *Прим. ред.*

2) значительно раньше (до исчезновения манифестных психотических явлений) развиваются элементы критического отношения к заболеванию;

3) больные менее отрицательно относятся к лечению, проявляют большую склонность к контакту с врачом, прислушиваются к его советам.

Мы не будем рассматривать здесь весь широкий круг проблем психо- и социотерапии шизофрении. Изложим лишь некоторые практические указания по вопросам психотерапии шизофрении, которые могут быть полезными в практике работы врача, применяющего нейролептическую терапию.

Первоочередной задачей психиатра при лечении начальной стадии психоза является сохранение социальных связей больного, которые, как известно, нарушаются быстрее всего. Врач должен стремиться к созданию и поддерживанию эмоциональной связи с больным и активно руководить его поведением. Устраняя затруднения, связанные с режимом больного и уходом за ним, врач вызывает доверие к себе и способствует его контактам и общению с другими больными.

В развернутой стадии психоза усилия для поддержания эмоциональной связи с больным следует продолжать. Врач должен «встречать» средствами психотерапии как бредовые мысли и толкования больных по отношению к окружающему, так и ряд других психотических переживаний.

Беседуя с больным относительно его мыслей и переживаний, не следует сразу же отвергать его бредовые суждения. Больного нужно внимательно выслушать, а затем обсудить с ним его высказывания и остановиться на других возможностях для их интерпретации. Рекомендуется сделать попытку связать бредовые высказывания больного с понятными ему ситуациями, так как в этой плоскости легче найти путь к их корригированию.

Разумеется, *такая психотерапия не устраняет психотическую* симптоматику, но поддерживает важный для лечения контакт между врачом и больным. Как мы уже говорили, установленная во время больничного лечения связь с врачом способствует стабилизации личности больного и после выхода его из психоза. В течение периода реконвалесценции проведение социотерапевтических мероприятий имеет особенно важное значение.

Поддержание контакта с врачом входит в систему так называемых дневных и ночных стационаров и связанных с ними учреждений по трудотерапии. Это одна из переходных организационных форм между больничной и внебольничной психиатрической помощью. Затем больные остаются в семейной среде, периодически подвергаясь диспансерному обследованию. Выше отмечалось, что в период выздоровления, а также при наступивших изменениях личности нередко наблюдаются различные по форме психогенные реакции. При этих состояниях наиболее существенную роль, естественно, играют не только биологические методы лечения, но и психотерапия.

В течение всего этого периода психиатр должен внимательно следить за состоянием больного, так как возможные побочные явления в процессе нейролептической терапии могут вызывать у больных неприятные переживания, неблагоприятно отражающиеся на проведении психо- и социотерапии.

ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Согласно статистическим данным, за последние годы число депрессивных больных значительно возросло. Это явление связано с глубокими изменениями, происходящими в современной жизни (акселерация, механизация, миграция больших групп людей и т. п.)

К. Киров отмечает, что опытные клиницисты на основании сравнительных исследований за последние 10 лет пришли к выводу, что меланхолические синдромы стали не только чаще встречаться, но в их структуре произошли существенные изменения. Так, меланхолический бред при циклофрении теряет религиозно-иррациональный характер и

Рис. 14. Объяснение в тексте.

заменяется идеями самообвинения. Изменилась классическая картина клиники меланхолии, появилось множество атипичных, скрытых (замаскированных) амбулаторных форм. Углубленные клинические наблюдения обогатили классификацию депрессивных состояний новыми формами и понятиями, ознакомление с которыми важно не только с диагностической точки зрения, но и для правильного лечебного подхода.

План лечения депрессивных заболеваний строится на тех же принципах, что и при шизофрении, с учетом особенностей ведущего (прицельного) синдрома и нозологической принадлежности заболевания.

Клиническая характеристика ведущего психотического синдрома ориентирует терапевта в правильном выборе наиболее эффективного препарата. Первоочередная задача, стоящая перед врачом, — поставить правильный этиологический диагноз, т. е. определить, является ли депрессия эндогенной, органической или реактивной. Этиологический диагноз обусловливает выбор основного вида лечения — фармакотерапию, психотерапию, общесоматическую терапию и т. д.

Мы считаем, что классификация депрессивных состояний Kielholz, построенная в основном на положениях Selbach и Hippius, очень полезна для теоретического обоснования фармакотерапии депрессий (рис. 14).

1. *Органические депрессии.* Как известно, Schneider и Weitbrecht считают, что основой всех экзогенных, органических и симптоматических

депрессий является физическое состояние организма. Однако при рассмотрении проблем лечения этих заболеваний по Kielholz к группе органических депрессий следует отнести те, которые определяются структурными изменениями в головном мозге, а к симптоматическим депрессиям — психотические картины, возникающие как синдром, сопутствующий экстрацеребральным заболеваниям.

К органическим депрессиям относятся депрессивные синдромы при старческой деменции, атеросклерозе, прогрессивном параличе, эпилепсии, олигофрении и др. С клинической точки зрения, кроме различий в силе и характере картины депрессии, наблюдается органический психосиндром по Bleuler: нарушения памяти, расстройства ориентировки, нарушения мышления с тенденцией к конфабуляциям, аффективные симптомы и т. п. Бред чаще всего носит нигилистический характер.

2. *Симптоматические депрессии.* Как уже говорилось, они являются синдромами, сопутствующими определенным экстрацеребральным заболеваниям или воздействиям. К ним относятся депрессивные состояния при различных заболеваниях инфекционного, гемодинамического, эндокринного, токсического характера и др.

3. *Инволюционная депрессия.* Вопрос о нозологической форме этого заболевания остается спорным. Одни авторы (Е. С. Авербух, В. А. Гиляровский, Kielholz и др.) считают инволюционную депрессию отдельной нозологической единицей, другие (Bleuler, Kraepelin, Weitbrecht и др.) рассматривают ее как фазу циклофрении. Мы (Ив. Темков) также считаем инволюционную депрессию самостоятельной клинической (нозологической) единицей, хотя на практике не всегда легко отграничить ее от маниакально-депрессивного психоза или некоторых органических депрессий. Основными моментами для такого разграничения является отсутствие наследственной отягощенности по линии циклофрении, а также отсутствие в анамнезе депрессивных или маниакальных фаз. Определенное значение придается своеобразной характерологической структуре личности, а также наличию провоцирующих факторов психогенной или соматической природы. Клиническая инволюционная депрессия характеризуется протрагированным течением с колебаниями и часто сопровождается боязливой активированностью; характерен параноидный и особенно ипохондрический бред. В этих случаях опасность самоубийства больного увеличивается.

4. *Депрессивные картины при шизофрении.* Синдромы эти настолько сходны с эндогенной депрессией, что во многих случаях за ними трудно увидеть лежащую в их основе шизофреническую симптоматику. При изучении анамнеза и клинической картины для постановки диагноза необходим тщательный поиск шизофренических симптомов. Эндогенные депрессивные синдромы при шизофрении следует отграничивать от сходных синдромов, которые могут развиться как реакция личности на психотическую продукцию и жизненные перспективы.

5. *Эндогенные психозы.* Эти психозы являются фазами маниакально-депрессивного психоза, клиническая картина которого известна каждому психиатру.

Эндогенная депрессия может протекать периодически, т. е. проявляясь лишь депрессивной фазой — периодические депрессии (униполярные депрессии). Однако в процессе развития эндогенного психоза могут наблюдаться и маниакальные фазы (биполярные формы). Наиболее частой формой эндогенной депрессии (как фаза маниакально-депрессивного психоза) является периодическая. Согласно Т. Ташеву, из 372 депрессивных больных периодическая депрессия наблюдалась у 47,5%.

6. *Психогенная депрессия.* К этой группе относятся различные формы депрессий, возникающие в результате острых или хронических реакций личности на определенные ситуации, а именно:

а) реактивная депрессия с клинической точки зрения характеризуется тем, что на фоне подавленного настроения больные воспринимают психотравматизирующие ситуации как сверхценные;

б) депрессия истощения (Erschopfungsdepression). Депрессивное состояние возникает как результат длительного эмоционального перенапряжения. Появлению депрессивной картины предшествует фаза неврастенического характера, а вслед за ней фаза, характеризующаяся психосоматическими признаками;

в) невротическая депрессия. Родственная реактивной депрессии, она возникает не как реакция на психотравму у личности, свободной от невротических черт, а является стадией декомпенсации после длительного невротического развития личности.

Описываются и другие разновидности психогенных депрессий, которые здесь лишь упомянуты: эндореактивная дистимия (Weibrecht); депрессия разгрузки (Entlasstungsdepression—Schulte); депрессия отторгнутости (Entwurzelungsdepression—Bürger-Prinz); депрессия переселения (Lange); вегетативная депрессия (Leinke).

После того как поставлен диагноз заболевания, необходимо определить ведущий (прицельный) синдром и в соответствии с его характеристикой выбрать наиболее подходящий антидепрессивный препарат.

Как известно, Kuhn делит антидепрессивные препараты на две группы:

а) сильнодействующие тимолептики — имипрамин, дезипрамин — применяются при состояниях подавленности;

б) тимолептики, обладающие и седативным действием, — амитриптилин, тримепримин — используются при состояниях страха, возбуждения и расстройстве сна.

Более дифференцированными и клинически обоснованными (что соответствует и нашему опыту психофармакотерапии) являются схема и указания к употреблению антидепрессивных препаратов, предложенные Базельской психиатрической школой (Kielholz et al.).

На рис. 9 (стр. 72) приведены основные лечебные свойства наиболее распространенных в настоящее время антидепрессивных медикаментов. Здесь коротко будут представлены наиболее важные симптомы-мишени и соответствующий препарат, являющийся терапевтически наиболее активным для каждого из этих симптомов.

А. В тех случаях, когда в клинической картине отчетливо выражено состояние витальной тоски, подавленности и отчаяния, рекомендуется применять антидепрессивные препараты, устраняющие депрессию и поднимающие настроение (тимолептическое действие). К этим препаратам относятся имипрамин, дибензепин (новерил) или мелитрацен (траусабун). Однако способность этих препаратов активировать больных, уменьшать ажитированность выражена очень слабо.

Б. Когда ведущий синдром характеризуется психомоторной заторможенностью, снижением побуждений, гипобулией и т. п., наиболее пригодными препаратами являются дезипрамин, нортриптилин, протриптилин или ингибиторы моноаминоксидазы, оказывающие главным образом стимулирующее и активизирующее действие. Поэтому данные препараты противопоказаны при депрессивных формах, сопровождающихся состоянием страха и ажитированностью.

В. Когда в клинической картине преобладает состояние страха, или так называемое боязливое возбуждение (ажитированная меланхо-

лия), целесообразно применять препараты, которым свойствен седативный анксиолитический эффект, — амитриптилин и тримепримин. Если состояние страха и ажитированности выражено особенно сильно, а препараты эти не могут купировать данный синдром, рекомендуется давать их в комбинации с некоторыми нейролептиками, обладающими седативными и антидепрессивными свойствами. Согласно исследованиям Cornu, Flügel с сотр. и др., такими нейролептиками являются левомепромазин (тизерцин), хлорпротиксен (труксал), тиоридазин (меллерил). Благоприятный лечебный результат оказывает также сочетание последних с транквилизаторами хлордиазепоксидом, мепробаматом и др.

Глубокий анализ дифференцированного лечения различных депрессивных синдромов принадлежит Т. Я. Хвиливицкому. Он правильно указывает, что следует всегда искать «центральное звено», «стержень» синдрома. Это звено по своей природе является аффективным и способ воздействия на него должен быть всесторонне обдуман. Когда в основе бредовых переживаний или подавленного настроения лежат тревога и страх, целесообразнее применять не чистый антидепрессант, а нейролептик. Деперсонализационные переживания и навязчивости обычно участвуют в более сложных синдромах, стержень которых надо искать и воздействовать на него. В отдельных случаях рекомендуется применение транквилизатора типа бенактизина. При депрессивно-ипохондрических синдромах имеют значение те же указания, но здесь особенно существенную роль играет раскрытие сенестопатических ощущений, исходящих из различных интероцептивных зон. В последнем случае хороший эффект дает комбинация нейролептиков и антидепрессантов с преобладанием первых.

В процессе лечения очень важно учитывать наличие ряда других симптомов, таких, как бессонница, вегетативные нарушения и др., часть которых нередко возникает в результате применения медикаментов. Необходимо принять меры к устранению этих явлений, так как они беспокоят больных и мешают как в субъективном, так и в объективном плане проведению антидепрессивной терапии. Такая коррекция отчасти достигается применением некоторых нейролептиков (левомепромазин, хлорпротиксен) или транквилизаторов (хлордиазепоксид, опипрамол и др.).

Собственный опыт (Ив. Темков и сотр.) убедил нас в том, что вечерний прием хлорпротиксена (30 мг), левопромазина (15—20 мг) или опипрамола (50—100 мг) оказывает благоприятное лечебное действие при бессоннице и вегетативных расстройствах, не только обусловленных самим психозом, но и усиливаемых употреблением антидепрессивных препаратов. При истощении организма и отсутствии аппетита рекомендуется назначать анальгезирующие средства, витамины, малые дозы инсулина. При запорах применяются слабительные в зависимости от того, является ли запор спастическим или вялым.

Эндогенные и инволюционные депрессии

Виды лечения обеих форм депрессивных состояний сходны.

Очень часто клиническая картина этих заболеваний не обнаруживает психотической симптоматики, которая побудила бы близких больного обратиться за консультацией к психиатру или поместить больного в лечебное учреждение. Близкие больного, полагая, что он находится лишь в подавленном настроении, пытаются найти обыденные, психологически понятные причины для объяснения такого состояния и считают, что лечение можно проводить амбулаторно в домашней обстановке. Нередко подобный взгляд разделяет и лечащий врач, особенно если он не психиатр.

В Англии, да и в ряде других стран, как отмечает Sargant, значительная часть таких больных воздерживается от обращения к психиатру и от лечения в условиях больницы. Это приводит к ошибочным диагнозам и к увеличению опасности совершения больным самоубийства. У нас дело, разумеется, обстоит иначе, поскольку в нашей стране, в условиях общественной системы здравоохранения, больных сразу же направляют к специалисту-психиатру. Все же нередки случаи, когда врач-непсихиатр курирует больных, страдающих меланхолией, так как психотропная терапия довольно широко применяется всеми врачами.

Мы считаем, что любая эндогенная депрессия, в том числе инволюционная меланхолия, как правило, требует лечения в больничных условиях, во всяком случае в начальной стадии заболевания для назначения соответствующего курса лечения. В основе этого лежат следующие соображения.

а) При всех формах меланхолии есть опасность совершения больным самоубийства, особенно в начальной стадии заболевания и при отзвучании депрессии. Наиболее резко выражена тяга к самоубийству при депрессиях, сопровождающихся состоянием страха, ажитированности, ипохондрической симптоматикой и массивным бредом самообвинения и самоуничижения. Следует иметь в виду, что нередко больные диссимулируют свои суицидальные намерения. Поэтому одна из важнейших задач психиатра — тщательное изучение данных, относящихся к этому вопросу.

б) Очень часто в процессе фармакотерапии депрессий возникают особые изменения симптоматики, так называемая (Ив. Темков) диссоциация между активностью больных и все еще продолжающийся тоской с бредом самообвинения. Такое состояние сохраняется дольше, чем при электрошоковой терапии, что значительно увеличивает опасность совершения больным попыток к самоубийству.

Это в первую очередь относится к препаратам, которые быстро активируют больных (ингибиторы моноаминоксидазы, тимолептики, обладающие активирующим действием).

в) При резко выраженных побочных явлениях и осложнениях необходимо систематическое наблюдение за состоянием больных.

г) В домашних условиях не всегда можно создать благоприятную для больного обстановку.

В практической работе врача могут встретиться следующие положения.

1. Больной находится в крайне подавленном состоянии, включая ступорозное, отказывается от пищи, физически заметно слабеет. Первоочередная задача врача — вывести больного из такого состояния, которое угрожает его жизни. К сожалению, ни один из известных нам препаратов не обладает способностью быстро и без особого вреда для больного вывести его из состояния тяжелой подавленности. Мы рекомендуем, не теряя драгоценного времени на поиски того или иного медикамента, в подобных случаях тотчас применять электрошоковую терапию, а затем в зависимости от обстоятельств продолжать тот же метод лечения или перейти к фармакотерапии[1].

2. Если больной угнетен, гипобуличен, но при этом выраженные ступорозные явления отсутствуют, фармакотерапию следует начинать с назначения антидепрессантов, обладающих активирующим действием, — ингибиторов моноаминоксидазы или тахитимолептиков (дезипрамин, нортриптилин и др.).

[1] Опыт лечения депрессии в нашей стране свидетельствует об эффективности интенсивной психофармакотерапии в подобных случаях. Электросудорожная терапия обычно применяется позже, когда выявилась резистентность к антидепрессантам. *Прим. ред.*

3. Иногда начальная стадия психоза проявляется ажитированностью и сильным аффектом страха. Здесь полезны седативные и снимающие страх антидепрессанты — амитриптилин и тримепримин; если же необходимо, то в комбинации с некоторыми нейролептиками: левомепромазином, хлорпротиксеном, тиоридазином. При резко выраженной ажитированной инволюционной депрессии мы считаем правильным без промедления начинать электрошоковую терапию, если нет прямых соматических противопоказаний. Антидепрессанты действуют медленно, и выжидание не всегда целесообразно[1].

4. Наиболее характерными симптомами эндогенной депрессии являются витальная тоска, отчаяние, угнетенность. В этих случаях лечение начинается с назначения препаратов, поднимающих настроение: имипрамин, мелитрацен и др.

Способы применения препаратов. В тех случаях, когда показано быстрое и массивное психотропное действие (ступор, ажитированность и т. д.), дозы медикамента следует быстро повышать. Надежнее всего начинать лечение с инъекций: они не вызывают резко выраженных побочных явлений. Действие медикамента проявляется между 5-м и 20-м днем, хотя не исключено и более позднее проявление этого эффекта. Интервал зависит от индивидуальных особенностей больного, а также от величины дозы медикамента, которые определяются возрастом, полом, глубиной депрессии и продолжительностью заболевания. Детям и пожилым людям назначают меньшие дозы. В течение первого дня дозу медикамента (25—75 мг) распределяют на три приема: последний должен быть приурочен к послеобеденному времени, т. е. к 16—17 часам во избежание нарушения сна. Дозы повышают постепенно в среднем до 200 мг, но не выше 300 мг. Это относится ко всем видам антидепрессивных препаратов[2]. По мере улучшения состояния больного дозу снижают примерно до 100 мг в день. Вопрос о продолжительности лечения после полного исчезновения психопатологической симптоматики остается спорным.

Kielholz и Kuhn считают, что антидепрессивная терапия должна продолжаться около 6 месяцев, т. е. столько, сколько длится спонтанное отзвучание самой фазы заболевания. Соображения этих авторов, как и многих других сторонников данной схемы, основаны на том, что при шизофрении и эндогенной депрессии антидепрессанты не воздействуют на само заболевание, а снимают лишь его симптомы. Так, исчезновение депрессивных явлений, по их мнению, не означает устранение депрессии. Поэтому преждевременное прекращение лечения таит опасность возникновения нового приступа. Мы считаем, что антидепрессивная терапия не только устраняет симптомы (т. е. симптоматическое действие), но и укорачивает саму фазу заболевания (патогенетическое действие), что характерно для наступления истинной ремиссии даже после кратковременного лечения.

Особенно важно при составлении схемы лечения предусмотреть осторожное (не резкое) снижение доз медикамента, особенно опасно внезапное прекращение лечения.

Нередко сами больные осознают наступление истинного и длительного улучшения в состоянии своего здоровья. К этим оценкам больных лечащий врач должен всегда прислушиваться. Gross и Kaltenbäck считают, что началом коренного улучшения является момент, когда больные высказывают жалобы, связанные с нарушениями со стороны вегетативной нервной системы, характерные для самого заболевания.

[1] См. сноску к стр. 175.

[2] Это относится в основном к трициклическим антидепрессантам. Эффективные дозы, например, ниаламида (нуредала) бывают значительно более высокими, иногда 500—800 мг в день. *Прим. ред.*

Резистентность к антидепрессантам

Установлено, что 30% из числа депрессивных больных не поддаются антидепрессивному лечению и нуждаются в применении других видов терапии — чаще всего лечения электрошоком.

Мы считаем (Ив. Темков), что в тех случаях, когда медикаментозная терапия не дает эффекта в течение месяца, препарат следует заменить, если же и новый медикамент не оказывает положительного действия, надо сделать вывод, что эти больные действительно резистентны к психофармакотерапии. В подобных случаях целесообразно применение электрошоковой терапии, причем для получения лечебного эффекта требуется меньшее количество шоковых процедур — так называемое сберегающее действие шока (Meyer, 1960; Ив. Темков и сотр., 1961). Замена одного препарата другим имеет значение для больных, которые не реагируют на один препарат, например на имипрамин, но дают положительную реакцию на другой, например дезипрамин.

Говоря о таких больных, Kuhn допускает, что у них отсутствуют некоторые демитилирующие энзимы, которые превращают имипрамин в активное вещество. В этом отношении заслуживают внимания наблюдения, что кровные родственники, особенно братья и сестры, страдающие эндогенной депрессией, часто положительно реагируют лишь на один и тот же препарат, а на другие медикаменты реакция у них отсутствует или выражена очень слабо (Angst).

Больные, у которых наблюдаются бредовой синдром и смешанные состояния, на фармакотерапию также реагируют отрицательно. Очень резистентными являются формы, в клинической картине которых преобладает ипохондрическая и параноидная симптоматика, а Т. Я. Хвиливицкий отмечает терапевтическую резистентность деперсонализационных картин.

К антидепрессантам резистентны и сложные состояния ажитированной депрессии в предстарческом возрасте. В этих случаях рекомендуется начинать с проведения курса затормаживающей тимолептически-нейролептической терапии, которая, корригируя патологически измененную вегетативную реактивность, подготавливает почву для последующего перехода к чистой тимолепсии.

Медикаментозной терапии лучше всего поддается типичная эндогенная неосложненная депрессия или ажитированная депрессия с характерной дневной периодичностью, витальной тоской и бредовыми идеями виновности.

Сложной задачей для психиатра являются хронические депрессии. Естественно, что проблема терапии хронических эндогенных депрессий за последние годы стала очень актуальной.

В настоящее время еще не выяснено до конца, какие условия способствуют протрагированному течению этих заболеваний. Некоторые систематические сравнительные исследования (Bochnik et al.) показывают, что в укорочении или удлинении отдельной фазы играют роль такие факторы, как особенности личности, биологические, социальные и психопатологические моменты. Следует, однако, иметь в виду, что в эту группу входят не только эндогенные депрессии, но, как отмечает Kuhn, по-видимому, и группы таких заболеваний, как циклофрения, невротическое развитие личности, скрытые органические процессы головного мозга и даже шизофрения.

Лечение хронической депрессии должно быть длительным. Во всех случаях резистентности рекомендуется прибегать к электрошоковой терапии, которая играет роль не только дополнительного средства, но, по нашему мнению, является методом выбора, особенно там, где медикаментозное лечение может вызвать существенные изменения в динамике, характеристике и прогнозе маниакально-депрессивного психоза. Примером подобных изменений является так называемая смена фаз, альтернирующее течение психоза в форме непрерывной смены по типу синусоидной кривой мании и меланхолии. В таких случаях необходимо одновременное применение в соответствующих соотношениях нейролептиков и антидепрессантов, что, однако, не всегда дает благоприятный эффект. Большинство авторов считают почти установленным, что периодическая меланхолия, как правило, не переходит в истинную манию под влиянием тимолептиков. Между тем наши наблюдения (Ив. Темков и сотр.) показывают, что многие периодические меланхолии, которые в прошлом в течение ряда лет давали лишь депрессивную картину, впервые под влиянием психофармакотерапии стали проявляться и в виде маниакальной фазы. Возможно, что без такой терапии у этих больных до самого конца развивались бы только депрессивные состояния.

Успех лечения зависит в большой степени и от того, в какой момент фазы оно начато (Arnold и Kryspin-Exner). Если лечение начато в течение первых 3 недель, фаза может быть купирована. Положительный результат наблюдается и в тех случаях, когда терапия начала проводиться в период фазы вегетативной лабильности. Если же к лечению ударными дозами приступили в период наибольшей глубины фазы психоза, резистентность к лечению достигает наиболее высокой степени.

Вопрос о том, следует ли при эндогенных депрессиях проводить поддерживающую терапию, также до конца не выяснен. Некоторые авторы считают, что поддерживающая терапия предотвращает возникновение новых приступов, по мнению других, длительный прием тимолептиков облегчает течение последующих приступов.

Мы (Ив. Темков) утверждаем, что поддерживающая терапия не только нецелесообразна, но даже вредна, ибо она вызывает существенные изменения в динамике психоза в неблагоприятном направлении.

Прочие депрессии

Депрессии при шизофрении. Антидепрессанты применяются при шизофрении на фоне основной нейролептической терапии. Учитывая, что они, в особенности ингибиторы моноаминоксидазы, активируют шизофреническую симптоматику, необходимо в рамках шизофрении с осторожностью проводить антидепрессивную терапию, сочетая ее, как правило, с нейролептиками.

Экзогенные депрессии. Терапия этих состояний должна быть направлена как на заболевание, на основе которого развертывается депрессивная картина, так и на психотическую симптоматику.

При этих формах депрессий следует включать в лечебный комплекс некоторые психоэнергетики. Мы, например (Ив. Темков и сотр.), установили, что центрофеноксин дает благоприятный эффект при некоторых органических депрессиях, особенно в комбинации с другими психотропными средствами.

Психогенные депрессии. При этих депрессиях фармакотерапия как основной вид лечения отходит на второй план, а действие антидепрессивных препаратов сводится по существу к освобождению больных от неприятных симптомов — бессонницы, телесных ощущений и т. п. Кроме того, они мешают проведению психотерапии, уменьшают ее эффективность[1].

О методах психотерапии при депрессии, или, точнее, о проблеме фармакотерапии — психотерапии депрессий, говорится в следующем разделе.

Фармакотерапия и психотерапия депрессий[2]

Без психотерапии лечение депрессий оказывается неполноценным. Это относится главным образом к психогенным депрессиям, для которых психотерапевтические методы считаются предпочтительными, а психофармакологическое действие создает благоприятный фон, на котором психотерапия оказывает лучший эффект. Следует, однако, отметить, что и при эндогенных депрессиях психотерапия занимает особое место. Каждый опытный клиницист знает, что после выздоровления больные неоднократно заявляют, что отношение к ним врача, его психотерапевтические усилия служили им большой опорой в преодолении тоски, отчаяния и тяги к самоубийству.

Ввиду большой практической важности психотерапии этой группы заболеваний и недооценки ее психиатрами мы на самых существенных моментах остановимся подробнее.

1. *Эндогенная депрессия.* Здесь наиболее важны следующие элементы.

а) Больной должен быть осведомлен о том, что действие психофармакологических средств наступает сравнительно медленно и проявления нетерпения вредны и неоправданны. Больному нужно также разъяснить характер некоторых возможных сопутствующих лечению явлений, дабы он не интерпретировал их ипохондрически.

б) Необходимо обеспечить больному щадящий режим; это легче всего сделать путем выработки соответствующей программы совместно с больным. Важно, чтобы часы занятий и отдыха чередовались в зависимости от дневных колебаний настроения больного.

в) Не следует настаивать на быстром включении больного в жизнь коллектива отделения или привлекать его к труду либо к другому виду деятельности, так как меланхолическая гипобулия и неспособность к принятию решений являются для больного мучительными препятствиями к какому-либо проявлению активности.

г) Не нужно требовать от больного частого и подробного воспроизведения своих бредовых переживаний, а также не спешить с опровержением их логическими доводами, так как попытки такого рода толкают больных на поиск новых аргументов в доказательство правдоподобности его бредовой продукции.

---

[1] Согласно нашему опыту, такое противопоставление не всегда правомерно. Во-первых, многие антидепрессанты эффективны при психогенных депрессиях, например транилципромин-трансамин. Во-вторых, значительную роль в терапии этих состояний играют транквилизаторы и некоторые нейролептики (тиоридазин, левомепромазин). В-третьих, существуют так называемые эндореактивные депрессии, когда наряду с психотерапией необходимо лечение антидепрессантами. *Прим. ред.*

[2] Написано в сотрудничестве с д-ром Хр. Димитровым.

д) В беседе с больным следует обходить темы, связанные с его обязанностями общественного и семейного характера, а также не затрагивать вопросов его профессии и призвания.

е) Активация больного должна проводиться постепенно, по мере того как уменьшается двигательная заторможенность и укрепляются волевые функции.

Очень важно, чтобы врач завоевал доверие и расположение пациента. Врач должен внушить больному, что доверяет ему, убежден, что тот не посягнет на свою жизнь, так как уже одно это может пробудить у больного чувство ответственности перед врачом; тем самым станут ненужными и неуместными попытки путем логических доводов убедить больного отказаться от суицидальных намерений.

Как подчеркивает Frankl, по отношению к больным, страдающим меланхолией, полезно использовать два следующих приема. Один из них — многократное разъяснение больному, что как бы ни тяжелы были страдания, обусловленные его болезненным состоянием, сама болезнь протекает по присущим ей закономерностям. Можно привести некоторые примеры. Так, легкое, казалось бы, инфекционное заболевание может принять нежелательный, даже фатальный характер. В то же время есть болезни, причиняющие незначительные страдания, но имеющие плохой исход. Врач должен подчеркнуть, что недуг больного, как бы он ни был продолжителен и какие бы страдания ни причинял, рано или поздно должен закончиться полным выздоровлением.

Другой прием — апелляция к чести больного и требования обещания, что тот проявит терпение на протяжении всего лечения, что он будет делиться с врачом, когда отчаяние начнет особенно сильно возрастать. Этот психотерапевтический подход, издавна применяемый нами в отношении всех больных, страдающих меланхолией, как правило, давал положительный эффект, что позднее отмечали и сами больные.

Если больные склонны к ипохондрическим переживаниям, следует непременно предупреждать их о побочных явлениях, вызываемых применяемыми медикаментами.

2. *Реактивные депрессии.* Наиболее целесообразно в первой же беседе с больным, страдающим реактивной депрессией, коснуться конфликтной ситуации, вызвавшей психическую травму, выразить больному сочувствие и понимание. В дальнейшем следует постепенно выяснить обстоятельства и характер переживаний, приведших больного к душевной неустойчивости. Внимание больного нужно переключить на создание новых взаимоотношений с окружающими его людьми. В начале лечения рекомендуется сблизить пациента с теми больными, которые находятся в периоде реконвалесценции. В дальнейших беседах врач обсуждает с больным возможности постепенного преодоления душевного конфликта, чтобы найти новые пути для преодоления трудностей. Врач в беседах с больным должен указать новые области для жизнедеятельности последнего, например привлечь его к участию в уходе за более тяжелыми больными, находящимися в отделении.

3. *Прочие меланхолические состояния.* К ним относятся депрессии истощения, соматогенные депрессии, эндореактивные дистимии и т. п. Нередко больных прежде всего приходится убеждать в необходимости лечиться, для чего они должны временно отказаться от работы по своей специальности, если даже она является их призванием и носит доминантный характер. Нужно внушить больному, что его соматические жалобы обусловлены «расстройством» и «истощением» нервной системы. К основным жалобам астенического характера врач должен отнестись с доверием, используя эти жалобы как аргумент против преждевременного возвращения к работе по специальности.

Вне зависимости от нозологической формы подход к депрессивным больным основывается на общих психотерапевтических принципах. Большинство авторов, занимающихся этой проблемой, рекомендуют известные, часто применяемые, но не пригодные и даже вредные в отношении депрессивных больных методы.

а) Нередко больничная обстановка влияет неблагоприятно. Так, например, чрезмерно веселые и разговорчивые больные или выздоравливающие действуют на депрессивного больного подавляюще. Смех или, казалось бы, дружелюбные шутки огорчают его. «Бодрящая» и веселая музыка усиливает состояние подавленности, так как сама природа страдания парализует способность испытывать положительные эмоции. Строгость режима внутри отделения и чрезмерная требовательность персонала не успокаивают больного, а усиливают у него состояние напряженности. В то же время как и при любых психозах, здесь неуместно снисходительно-покровительственное отношение к больному.

б) Поведение врача также может иметь неблагоприятное действие. Поспешные, прямолинейные и настойчивые попытки «ободрить» больного приводят, как правило, к отрицательному результату: депрессивный больной видит в этом лишь доказательства своей неспособности жить и радоваться. Это может повергнуть больного в состояние глубокого отчаяния, что, по мнению Klielholz, способно подтолкнуть его к самоубийству.

в) Больные, не закончившие лечение, не должны самостоятельно или под чьим-нибудь влиянием принимать решения, связанные с поступлением на работу или сменой ее, а также с жилищем, разводом, покупкой или продажей имущества, подготовкой или явкой на экзамены и т. п.

г) Депрессивных больных рискованно посылать на курортное лечение до того, как наступила полная стабилизация в состоянии их здоровья. Для приспособления к новой среде необходимы волевые усилия, которыми они не располагают. Это может вызвать у больного увеличение напряжения и усиление чувства изолированности.

д) При психозах, протекающих фазами, гораздо важнее (независимо от состояния здоровья больного) поддерживать контакт между врачом и больным, чем назначать проблематичный по приносимой пользе и нередко вызывающий отрицательные последствия профилактический прием антидепрессантов. Это имеет особенно большое значение, когда у больных появляются псевдоневрологические жалобы: отсутствие аппетита, сниженная работоспособность, бессонница и др.

Групповая психотерапия также занимает большое место при лечении меланхолических состояний. Применение психотерапии целесообразно в начале и в конце приступа меланхолии, когда больной располагает возможностям для контакта с врачом. Групповые беседы, естественно, должны проводиться в соответствии с изложенными выше принципами. Необходимо ознакомить больных с побочным действием медикаментов и отграничить его от проявлений самой болезни.

Переход от психотического состояния к выздоровлению, а равно от больничной обстановки к привычной социальной и семейной среде является критическим моментом во всем процессе лечения психоза; он требует большой психотерапевтической активности. Основная задача здесь — не только полностью устранить психотические переживания, но

прежде всего облегчить приспособление личности к реальной обстановке. Наиболее важными являются те средства, которые обеспечивают возрастание уверенности больного в собственных силах и включение его в привычную деятельность.

Психотерапия и социальные мероприятия должны проводиться до полного выздоровления больного и включения его в семейную и трудовую среду.

МАНИАКАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Маниакальные фазы встречаются в 10 раз реже, чем депрессивные. Маниакальные больные, содержание которых в больничных условиях трудно, не вызывают, однако, опасений в отношении суицидальных попыток, как, например, при меланхолии. В начале заболевания эти больные должны находиться в стационаре, особенно при наличии сильно выраженного психомоторного возбуждения. Уход за маниакальными больными и лечение их представляют особые трудности для персонала больницы в связи с рядом особенностей этого психотического состояния:

а) нередко возбужденность больных настолько велика, что справиться с ними — не легкая задача. Иногда эти больные гневливы и агрессивны. В первое время они серьезно нарушают установленный режим отделения и беспокоят находящихся там других больных;

б) купировать маниакальный синдром известными до настоящего времени активными методами лечения в психиатрии трудно;

в) для маниакальных больных характерна необычайная устойчивость ко всяким лекарственным средствам. По отзвучании миниакальной фазы эта толерантность уменьшается.

Курс лечения следует начинать с применения так называемых основных нейролептиков, обладающих сильно выраженными затормаживающими и седативными свойствами, например хлорпромазина в высоких или очень высоких дозах — 600—800—1000 мг внутримышечно либо комбинированно — внутримышечно и перорально. Благодаря значительному снотворному действию пригоден и левомепромазин в дозах до 500 мг в день. Некоторые авторы рекомендуют в качестве очень эффективной комбинации клопентиксол (сординол) — от 75 до 100 мг в день с диазепамом (седуксен) от 30 до 50 мг внутримышечно.

По суммарным литературным данным Meyer, одним из лучших препаратов для купирования маниакального возбуждения и лечения маниакальных фаз является препарат бутирофенона галоперидол, относящийся к тем нейролептикам, которые чаще всего вызывают нейролептическую депрессию[1].

При внутривенном введении галоперидола терапевтический эффект наступает очень быстро. Целесообразнее применять препарат внутримышечно и перорально в дозах 15—20—25 мг в день. Величина дозы зависит от силы психомоторного возбуждения. Вместе с некоторыми авторами (Delay et al., Oles, Rees, Davies) мы (Ив. Темков и Ж. Даскалов) пришли к убеждению, что галоперидол до настоящего времени является лучшим средством при маниакальных состояниях. Мы установили, что препарат этот не только эффективно купирует маниакальное возбуждение, но значительно укорачивает продолжительность фазы в сравнении с другими нейролептиками, например хлорпромазином.

По нашим данным, отзвучание фазы у 5 больных, принимавших галоперидол, было завершено за 165 дней, тогда как предшествующие приступы у тех же больных с такой же выраженностью симптоматики были купированы за 345 дней. У других 4 больных замена хлорпромазина галоперидолом вызвала быстрый оздоровляющий эффект.

Другим эффективным дериватом бутирофенона является триперидол (триседил), обладающий вдвое более сильным нейролептическим действием, чем галоперидол. Он применяется в дозах от 1,5 до 3 мг в день. По некоторым данным, хорошим средством при маниакальном возбуждении служит фенотиазиновый препарат тиопроперазин (мажептил) в дозах 10—20 мг и более в день. Применять его следует после предварительного приема нейролептиков затормаживающего действия.

Лечение маниакальных фаз подняло ряд клинических и теоретических вопросов. Один из них — смена фаз, т. е. быстрый переход маниакальной фазы в меланхолическую. Большой интерес представляют и особенности ремиссий, полученных в результате лечения психотропными средствами. На этих вопросах подробнее мы останавливаемся в главе «Патоморфоз психозов».

Некоторые авторы сообщают о хороших результатах лечения литием. Он применяется уже около 15 лет в виде карбоната. В течение первой недели лечения назначают от 4 до 7 таблеток по 300 мг, т. е. до 2000 мг в день, затем переходят к поддерживающей дозе от 600 до 1200 мг в день. Не менее одного раза в неделю необходимо проверять уровень лития в крови: последний не должен превышать 1,5 м-экв/л. Часты побочные явления: рвота, диарея, тремор, атаксия, головокружение, мышечные подергивания и расстройства, напоминающие diabetes insipidus. Высокие дозы могут вызвать нарушения функции почек. Противопоказания к применению лития: заболевания сердца и почек, нарушения обмена электролитов.

По сообщению Akimoto, маниакальные приступы купируются высокими дозами имипрамина — до 500 мг в день. В этих случаях возникают дискинезии и эпилептиформные приступы. Подобного рода факты свидетельствуют о парадоксальной реактивности больного и напоминают давние опыты лечения мании возбуждающими средствами, такими, как эфедрин и кофеин, когда медикамент словно приводит к истощению процесса возбуждения.

Не следует полностью отказываться от использования лекарств, применявшихся ранее: бром, скополамин, поясничная новокаиновая блокада или эрготин, а при сексуальной возбудимости — камфора монобромата.

Проведение психотерапии маниакальным больным связано с особыми трудностями в связи с присущей этим больным склонностью к поспешным действиям, необдуманным решениям, самонадеянности, конфликтности, установлению нежелательных деловых, дружеских и сексуальных связей. Вступать в спор с такими больными бесполезно и даже вредно.

ЭПИЛЕПСИЯ

Лечению эпилепсии должно предшествовать установление возможно более точного этиологического и синдромологического диагноза заболевания. Отграничение симптоматической эпилепсии от так называемой

[1] Согласно клиническому опыту, галоперидол реже других нейролептиков вызывает так называемую нейролептическую депрессию, которая наиболее часто возникает при применении резерпина и аминазина. *Прим. ред.*

генуинной исключительно важно, так как ряд симптоматических эпилепсий либо связан с заболеваниями, требующими срочного врачебного вмешательства (опухоль, аневризма), либо обусловлен болезненными процессами, требующими другого вида этиологического лечения (воспалительные заболевания, интоксикации и др.).

Следует также уточнить характеристику эпилептических припадков, психические нарушения и тип течения заболевания, так как от этих факторов зависит выбор наиболее подходящего препарата (или их комбинации) и схема лечения.

При фармакотерапии эпилепсии необходимо строгое соблюдение некоторых основных правил.

1. Внимательным и настойчивым изучением действия отдельных препаратов (или их комбинаций) в соответствии с видом припадков следует определить наиболее эффективное лекарство для данного больного.

2. Курс лечения должен быть непрерывным, а дозу не рекомендуется снижать без достаточных оснований.

3. Лечение должно продолжаться не менее 3—5 лет после исчезновения припадков.

4. В течение всего периода лечения нужно внимательно следить за возможным возникновением побочных явлений и осложнений, проводя всестороннее обследование больного.

Лечение эпилептических припадков

Большой припадок. При этом наиболее подходящими препаратами являются фенобарбитал, гидантоины, бром. Обычно для прекращения больших припадков очень широко употребляется фенобарбитал. Один из существенных минусов этого препарата — его снотворное действие, но его можно в известной степени корригировать кофеином и амфетамином. Внедрение гидантоиновых производных является большим шагом вперед, так как их противосудорожные свойства не сопровождаются снотворным эффектом. Примидон обладает седативным действием в течение первых 2—3 недель; впоследствии он не проявляется. Бром обычно самостоятельно не назначают; он лишь усиливает основное противосудорожное действие фенобарбитала и гидантоинов.

Малый припадок. Благодаря большим успехам электроэнцефалографии появилась возможность отграничить несколько видов малых припадков. Это разделение оказалось весьма полезным, так как на каждый вид малого припадка наиболее благоприятное влияние оказывает определенное лечебное средство.

Ретропульсивный тип малых припадков лучше всего поддается лечению препаратами из группы сукцинимидов и оксазолидинов. Наш опыт (Ив. Темков и сотр.) подтверждает, что препарат α-этил-α-метилсукцинимид (заронтин), применяемый в дозах от 500 до 750 мг в день, оказался наиболее подходящим. Препарат этот рекомендуется сочетать с другими противосудорожными средствами (например, с гидантоином или фенобарбиталом), так как он может провоцировать возникновение больших припадков. Целесообразно начинать лечение с применения высоких доз сукцинимидов и оксазолидинов. Иногда прибавляют и амфетамин, так как частота припадков ретропульсивного типа зависит также от степени активности внимания. Замечено, что ретропульсивные малые припадки учащаются во время скучных учебных часов и, наоборот, исчезают во время интересных занятий. При пропульсивном типе малых припадков хороший результат дает применение фенобарбитала и гидантоинов. Рекомендуется также АКТГ.

На импульсивный тип малых припадков лучше влияют примидон, гидантоины и фенобарбитал. Здесь особенно важно соблюдать правильный ритм чередования бодрствования и сна.

При приступах джексоновской болезни благоприятное влияние оказывают гидантоины, если эти приступы относятся к темпоральной эпилепсии. Фенобарбитал показан главным образом в тех случаях, когда обнаружен очаг; рекомендуется применение высоких доз препарата даже с риском вызвать нежелательные побочные явления [1].

Диэнцефальные приступы лечатся самыми различными медикаментами. Из новых средств, оказывающих положительное действие на эти приступы, следует назвать оксазолидины (С. Н. Давиденков). Нами (Г. Узунов, Ив. Темков и Е. Ацев) описан случай терапевтического эффекта при лечении диэнцефальной эпилепсии хлорпромазином.

Эпилептический статус все еще является серьезным, угрожающим жизни больного эпизодов в течении эпилепсии. Каждого больного, у которого подозревается начинающийся эпилептический статус, необходимо срочно стационировать. В первую очередь следует поставить этиологический диагноз, чтобы исключить интоксикацию и внутричерепной процесс. Основной принцип при лечении эпилептического статуса — не допускать передозировки гипнотических средств. Рекомендуется введение двух ампул сомнифена внутривенно или внутримышечно. Если судороги не прекращаются, следует ввести внутримышечно люминал (0,2—0,4); дозу эту можно ввести повторно через 5—6 часов. Применяется и дифенилгидантоин — 250 мг внутривенно; его также можно ввести повторно через 5 часов. Есть указания, что транквилизатор диазепам (Valium) является сильно действующим средством для быстрого купирования эпилептического статуса. Преимущество этого препарата состоит в том, что он не вызывает расстройства дыхания. Целесообразно начинать лечение с введения диазепама в дозе 10 мг внутримышечно, затем перейти к инфузии 30 мг в 300 мл 5% раствора глюкозы в течение 5 часов. Хорошего результата можно достичь и при малом припадке введением диазепама от одного до двух раз по 10 мг с интервалом 2 часа. Можно применить и хлорпромазин, но лишь после насыщения организма противосудорожными средствами (Ив. Темков, 1961). Не рекомендуется прибегать к более высоким дозам производных фенотиазина. Нецелесообразно отказываться от клизм с амиленгидратом, хлоралгидратом в дозе 3—4 г на 50—100 мл жидкости. Иногда вводят внутривенно 10 мл 10% бромида натрия. Предпочтительнее введение гексенала (эвипан), а также применение хлороформного или эфирного наркоза. Существенное значение имеет дегидратация мозговой ткани, для чего употребляют 40% раствор глюкозы [1], применение же диамокса является спорным. В отдельных случаях положительный результат достигается люмбальной пункцией. Кроме использования кислорода, рекомендуется также борьба против центрально обусловленной гипотермии посредством коктейля из новалгина, хлорпромазина, прометазина и долантина.

[1] Данная рекомендация разделяется не всеми авторами. *Прим. ред.*

Таблица 15

Продолжение

Группа	Препарат и синонимы	Средняя дневная доза, г	Показания	Побочные явления
БАРБИТУРАТЫ	Люминал — адонал, барбенил, гарденал, дормитал, седонал, фенобарбитал	0,1—0,3	Большие и очаговые припадки	Утомляемость, сонливость, раздражительность, возбудимость, нистагм, атаксия, сыпи, поражение печени и почек
	Проминал—изонал, мебарал, мефобарбитал	0,2—0,8	Большие припадки	То же
ГИДАНТОИНЫ	Дифенилгидантоин — дифенин алепсин, апамин, антисацер, дилантин, дифедан, дилантоин, дифентоин, эпанутин, эпифенил, лепигоин, солантоин, триантоин, фенитоин, гидантал, центропил	0,2—0,4	Большие припадки, психомоторная эпилепсия	Сонливость, рауш, атаксия, тремор, головокружение, диплопия, нистагм, сыпи, лихорадка, желудочно-кишечные расстройства, мегалобластозная анемия, гиперплазия десен, реже поражения печени и почек
	Мезантоин—метоин, метантоин, мефенитоин, седантоинал	0,4—0,8	Большие и очаговые припадки, психомоторная эпилепсия	Сонливость, рауш, атаксия, головокружение, нистагм, сыпи, лихорадка, поражения костного мозга
ОКСАЗОЛИДИНЫ (ДИОНЫ)	Тридион, триметин, едион, зоидон, эпидион, триметадион, триметинум, тринедал, троксидон	0,6—3,0	Малые припадки («классические»)	Утомляемость, возбудимость, атаксия, фотофобия, сыпи, поражения печени, почек и костного мозга
	Петидион	0,6—3,0	То же	Сонливость, отсутствие аппетита, атаксия, поражения печени, почек и костного мозга
СУКЦИНИМИДЫ	Сукцинутин — петнидан, целонтин, мезуксимид	1,5	Ретропульсивные малые припадки	Отсутствие аппетита, желудочно-кишечные расстройства, редко похудание
	Пенинутин	1,5	Малые припадки	Раздражительность, колебания настроения, бред ущерба, сонливость, атаксия, «одеревенелая» моторика, поражение почек и печени
СУКЦИНИМИДЫ	Заронтин—этосукцимид	1,0	Малые припадки	Сонливость, делириозные и депрессивные эпизоды, неестественная бодрость
АЦЕТИЛМОЧЕВИНА	Фенурон — эпиклаз, фенацемид, фенилап	0,5—2,5	Психомоторная эпилепсия (комбинировать с люминалом), большие припадки, резистентные случаи	Утомляемость, психозы, отсутствие аппетита, похудание, сыпи, поражение печени и почек, болезни периферической крови
	Комитиадон	1—4	Психомоторная эпилепсия	Сыпи, диарея, желудочно-кишечные расстройства, болезни периферической крови
ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНЫ	Гексамидин — майсолин, милепсин, примидон, сертан	0,5—1,5	Большие припадки, очаговая эпилепсия, психомоторная эпилепсия	Сонливость, вялость, тошнота, головокружение, рвота, атаксия, мегалобластическая анемия
СУЛЬФАНИЛАМИДЫ	Диамокс — ацетазоламид	0,5—1,5	Малые припадки	Бессонница или сонливость, парестезии, желудочно-кишечные нарушения, поражения кроветворного аппарата, печени и почек
ПРОИЗВОДНЫЕ БУТАМСУЛТАМОВ	Осполот	0,2—0,6	Большие припадки, психомоторная эпилепсия	Беспокойство, парестезии, отсутствие аппетита, похудание, тахикардия, гипервентиляционный эффект
ДИБЕНЗОАЗЕПИНЫ (иминостилбены)	Карбамазепины—тегретол	0,2—1,2	Большие и очаговые припадки, психомоторная эпилепсия	Головная боль, тошнота, головокружение, атаксия, нарушение аккомодации, аллергические сыпи, лейкопения

Дозировка противосудорожных препаратов при различных видах эпилептических припадков зависит от тяжести и частоты судорог. В табл. 15 приведены средние дневные дозы наиболее важных противосудорожных средств.

Как правило, лечение начинают с самых малых доз, которые постепенно увеличивают, пока припадки не прекратятся. Существенным препятствием к наращиванию доз являются побочные явления.

Гигиенический режим. Регулирование сна играет существенную роль в эффективности противосудорожного лечения. Ранний отход ко сну, как и раннее вставание в определенный час, имеет профилактическое значение прежде всего при пикнолепсии, импульсивных малых припадках и эпилепсии, когда припадки возникают при пробуждении от сна. Продолжительность сна должна быть достаточной, но не чрезмерной. Рабочую нагрузку по утрам рекомендуется увеличивать медленно: адаптационная фаза у больных эпилепсией длится от одного до двух часов. Больным, у которых наблюдаются ночные припадки, не следует спать на животе и пользоваться мягкими подушками из-за опасности задохнуться. Прием пищи должен быть частым небольшими порциями, так как переедание способствует возникновению припадков. При склонности больных эпилепсией к запорам необходимо принимать меры, обеспечивающие регулярный стул. Кроме слабительного, рекомендуется массаж живота и гимнастика. Необходимо полное воздержание от алкоголя, так как последний не только может спровоцировать припадок, но и вызвать патологическое опьянение. Отказ от курения предохраняет от излишней нагрузки на вегетативную нервную систему и паренхиматозные органы. Легкие гимнастические и групповые игры помогают преодолевать инертность моторики, но спорт, требующий большого мышечного и нервного напряжения, противопоказан. Медикаменты, вызывающие сонливость, целесообразно сочетать с кофеином или амфетамином, который действует и против застойности основных нервных процессов.

Рекомендуется составлять для больного индивидуальную программу на каждый день. Основной принцип ее — соответствие норм жизни здорового человека. Излишняя нагрузка и напряжение вредны в связи с присущей почти всем больным эпилепсией вегетативной, гормональной и эмоциональной лабильности, проявляющейся в крайних отклонениях от норм поведения, что способствует возникновению припадков. Программа должна предусматривать исключение всяких анормальных «нефизиологических» раздражителей. Частое посещение кинотеатров, продолжительное пребывание перед телевизионным экраном, утомительные путешествия, сексуальные эксцессы, резкие биометеорологические колебания, перемены климата, как правило, вредны для больного эпилепсией. Таким больным рекомендуется закаливание организма водными процедурами и воздушными ваннами.

К участию в лечении и создании для больного гигиенического режима необходимо привлекать его близких. Они должны точно фиксировать время, частоту припадков и их характеристику. Организация определенного режима и контроль за выполнением его больным также входят в обязанности близких.

Соблюдение диеты имеет второстепенное значение. Отметим, что бессолевая диета стала нецелесообразной с тех пор, как бром уже не является основным видом лечения. В ряде случаев лучшие результаты дает соблюдение постной диеты (в течение нескольких недель—Dreyer). При пикнолепсии рекомендуется кетогенная диета, но такая диета связана с организационными трудностями, кроме того, она неприятна для детей. Питание больных эпилепсией должно быть разнообразным и богато витаминами. Рекомендуется известное ограничение приема жидкости (до 1 л в день) и углеводов. Ограничение соли в пище уменьшает жажду. Обильное употребление жидкости ведет к увеличению припадков.

Лечение психических расстройств

Темпоральная эпилепсия. Это понятие объединяет многообразные психопатологические картины, общность которых прослеживается по данным электроэнцефалограммы, говорящим о наличии одно- или двусторонних очагов в височных долях мозга.

Чаще всего темпоральная эпилепсия проявляется в виде эпигастральной, сердечной или висцеральной ауры и сопровождается оптическими, слуховыми или обонятельными галлюцинациями, макро- и микропсией, наблюдается различная степень помрачения сознания. В некоторых случаях меняется цвет лица, наступает слюнотечение и потливость. Частые жевательные движения дали повод обозначать некоторые формы темпоральной эпилепсии как оральный petit-mal. Кроме состояний, сопровождающихся изменением настроения и потерей сознания различной продолжительности, описываются также делирии и психозы с более длительным течением. Penfield и Gastaud (цит. по Schorsch) считают, что типичная для больных эпилепсией вязкость аффектов и мышления чаще встречается не при генуинной эпилепсии, а при темпоральной.

Темпоральная эпилепсия ставит терапевта перед трудными задачами. Помимо резистентности различных форм этого заболевания, следует отметить описанное Landolt явление форсированной нормализации. Оно состоит в том, что патологическая электроэнцефалограмма нормализуется в процессе противосудорожной терапии, прекращается или уменьшается частота припадков. За счет этого «улучшения» в качестве «заместителей» возникают психотические эпизоды, сопровождающиеся страхами и параноидными явлениями. В подобных случаях врач должен стремиться к уменьшению или прекращению припадков у больных, не добиваясь нормализации электроэнцефалограммы. Нередко спонтанно наступивший припадок устраняет психотические явления, что оправдывает применение электрошоковой терапии.

Общепризнано, что фенобарбитал противопоказан при темпоральной эпилепсии. В этих случаях предпочтительнее применение гидантоинов, примидона, фенурона. Терапевтический эффект дает препарат осполот. Рекомендуется также тимолептик карбимазепин (тегретол) в дозах до 800—1000 мг. Хотя последний и обладает собственно антисудорожным действием, его можно применять в сочетании с гидантоинами или малыми дозами фенобарбитала. Иногда проводится лечение и психостимуляторами.

Если приступы с помрачением сознания диагностируются электроэнцефалографически как малые припадки, применяется тридион или сомнифен.

Психозы при эпилепсии. Психозы, связанные с темпоральной и другими видами эпилепсии, требуют дополнительного антипсихотического лечения, что обусловлено некоторыми особенностями. Большинство наблюдаемых картин, описанных как эпилептические психозы, не характерны для группы эндогенных психозов — циклофрении, шизофрении; чаще они напоминают экзогенные психотические приступы, обусловлен-

ные более грубыми органическими процессами. Отсюда нужно сделать вывод, что при лечении большинства эпилептических психозов необходимо учитывать соображения, изложенные в разделе о лечении органически обусловленных экзогенных психозов. В отдельных случаях при проведении антипсихотического лечения надо исходить из прицельных симптомов. Так, острый психотический приступ, сопровождающийся возбуждением, страхом и агрессивностью, естественно, требует применения нейролептиков с широким спектром действия. Параноидно-галлюцинаторные картины с хроническим течением лучше поддаются лечению нейролептиками, которым свойственно умеренно и сильно выраженное действие.

При выборе препарата предпочтительнее медикаменты, не обладающие сильным затормаживающим эффектом, особенно когда требуется более продолжительное употребление последних. К таким препаратам относятся тиоридазин, перфеназин, флуфеназин, бутирофеноны. В ходе длительной антипсихотической трапии нередко возникает еще одно затруднение: отказ больных от замены одного медикамента другим, что объясняется присущей больным эпилепсией трудностью переключения. Последний вопрос, представляющий определенную трудность и являющийся спорным, связан с упоминавшимся выше явлением — форсированной нормализацией. Наблюдающееся учащение психотических эпизодов в свободных от припадков периодах вынуждает врача не добиваться полного прекращения припадков у больных. Медикаментозное регулирование частоты припадков для предотвращения психозов оказалось оправданным лишь в небольшом количестве случаев. Кроме того, когда у больных на фоне тяжелого, хаотического помраченного сознания наблюдается возбуждение, применение электро- или кардиазолового шока быстро предупреждает опасность возникновения психотического эпизода. Тимолептики используются ограниченно, но с успехом применяются при дистимии и дисфорических колебаниях настроения (Kuhn). При назначении имипрамина дозу противосудорожного медикамента следует повышать, так как тимолептик синхронизирует электроэнцефалограмму и увеличивает опасность возникновения припадков. В этом отношении терапевтический эффект, установленный нами, дает препарат карбимазепин, который, по литературным данным, обладает и противосудорожным действием.

Эпилептические изменения характера. Патологическое развитие характера или болезненные изменения его при эпилепсии наблюдаются от легких до очень тяжелых степеней. Нужно иметь в виду, что большая часть больных эпилепсией, у которых имеются легкие характерологические нарушения, не попадают в больницы и поэтому остаются вне медицинской статистики. Это обстоятельство и явилось причиной того, что возникло более пессимистическое представление о характере больных эпилепсией, чем это соответствует действительности. Этим отчасти и объясняется скептицизм в отношении терапии данных заболеваний.

Эпилептические изменения характера являются разновидностью органически обусловленных характеропатий. Изменения эти качественно отличаются от изменений личности, наступивших после эндогенных психотических процессов. Более того, в рамках самой эпилепсии поиск отличий в симптоматологии характерологических изменений между идиопатической, симптоматической и резидуальной эпилепсией не приводит к однозначным и убедительным результатам. Кроме типичных особенностей органически обусловленных изменений, к ним примешиваются и другие элементы. Заболевание, которое чаще всего начинается в детстве, вызывает задержку в развитии и инфантильность поведения, т. е. психический инфантилизм. Может быть, в последнем нужно искать корень основной проблемы «эпилептического» характера — колебаний от добродушия к угодливости, от гиперсоциальности к асоциальному поведению с чертами агрессивности и мстительности. Оба полюса болезненно измененной характерологической сферы связаны с застойностью основных нервных процессов, клинически проявляющейся в вязкости, склонности к персеверации, в трудности переключения и т. п.

При решении вопроса о возможностях лечебного вмешательства при эпилептическом изменении характера нельзя игнорировать роль реактивно-психогенных факторов в патогенезе этих изменений. Здесь необходимо учитывать неблагоприятную семейную и социальную обстановку, в которой находится больной, страдающий припадками; это позволяет понять почти обязательные элементы анормальных реакций, их развитие в течении эпилепсии. Невозможность скрыть свое заболевание, вечный страх внезапного припадка, предрассудки, которыми окутана «священная болезнь», угнетающее зрелище самого приступа — все это лишь часть тех моментов, которые являются для больного хронической психотравмой и которые извращают характерологический стереотип.

В свете сказанного ясно, что основное лечение эпилептической характеропатии может быть лишь психо- и социотерапия. Однако фармакологические средства в лечении этих заболеваний также играют большую, а иногда и решающую роль. При дисфории, агрессивности, тяге к разрушительным действиям целесообразно применять тиоридазин (Kamm). Некоторые авторы рекомендуют назначать также резерпин, однако следует помнить об его эпилептогенном действии. Транквилизаторы широко используются при колебаниях настроения, вспышках гнева, повышенной раздражительности в климактерическом и предменструальном периодах (Е. С. Ремезова и В. П. Беляев). В. П. Беляев, рассматривая «аффективные» нарушения при эпилепсии, делает некоторые заслуживающие внимания выводы в отношении дифференцированной терапии двух видов дисфорий — реактивной и аутохтонной. Он считает, что «аминазин подобно скальпелю отделяет аутохтонные колебания настроения от реактивно обусловленной декомпенсации болезненно измененной эмоциональной сферы». Малые дозы хлорпромазина устраняют длительные тесно связанные с характером больного эмоциональные расстройства. Хлорпромазин также оказывает благоприятное влияние на «реактивные дисфории». Наоборот, «чем резче проявляется приступообразный характер аутохтонной дисфории, тем трудней она поддается лечению аминазином». По данным этого же автора, аминазин показан там, где эмоциональность носит стеничный характер, и, наоборот, при интравертировано-астеническом фоне настроения более результативным является применение тимолептиков или карбимазепина (Tegretol). Вместе с тем транквилизаторы можно отнести к истинным антидисфорическим средствам. По существу эти наблюдения говорят о том, насколько трудно отграничить реактивное от процессуального даже в рамках такого органического заболевания, как эпилепсия.

Психофармакологические средства и эпилептические припадки

Вопрос о провоцирующем действии психотропных средств на эпилиптические припадки был затронут в разделе о неврологических осложнениях, вызываемых нейролептиками и антидепрессантами. Здесь мы приведем некоторые дополнительные данные обобщающего характера. Так, по Dreyer, эпилептические припадки — редкое явление при лечении психофармакологическими средствами. К этому мнению присоединяется и Häfner. Ив. Темков и Е. Ацев установили, что лечение нейролептиками существенно не меняет эпилептический припадок у больных эпилепсией. В то же время больные шизофренией и циклофренией после предвари-

тельного лечения их нейролептиками более спокойно воспринимали судорожную терапию; двигательное возбуждение после электрошока наблюдалось реже, а наступающий после шока сон становился более продолжительным.

Вероятность возникновения эпилептических припадков в процессе курса лечения нейролептиками увеличивается, если в прошлом у больных имелись мозговые заболевания или другие неврологические осложнения. Применение нейролептиков при лечении эпилепсии не противопоказано. Однако использование антидепрессантов требует большей осторожности в связи с тем, что они обладают адренергически-возбуждающими свойствами.

Психотерапия эпилепсии

Психические изменения, связанные с характером больного эпилепсией, обусловлены четырьмя факторами: грубыми органическими процессами; функциональными нарушениями (результат гипоксии во время судорожных приступов); изменениями, наступившими вследствие медикаментозного воздействия, и, наконец, психическими реакциями личности на заболевание.

Этот комплекс определяет частые, хорошо известные психогенные реакции больных эпилепсией. Реакции эти связаны, с одной стороны, с редко покидающим больных чувством неуверенности и ожиданием внезапного приступа. С другой стороны, на больных угнетающе действуют трудности, которые они испытывают в семье, на работе и во взаимоотношениях с людьми. Кроме психогенных реакций, большие и малые припадки вызываются также психическим напряжением. Все перечисленное является достаточным основанием для понимания необходимости психотерапевтического вмешательства в отношении почти всех больных эпилепсией.

Психотерапия больных эпилепсией идет в двух направлениях.

1. В отношении близких больного. Родители и прежде всего мать больного ребенка склонны к чрезмерной заботливости и излишней опеке над ним. Такое поведение в конечном счете усиливает неуверенность в себе малолетнего пациента, сосредоточивает его на своей болезни, усугубляет эгоцентризм.

Брачный партнер должен быть осведомлен о заболевании будущего супруга (супруги). Ему должно быть известно, что эта болезнь хроническая и поддается лечению, но необходимы строгое соблюдение определенного режима и продолжительный прием лекарств. Иногда брачный партнер не в состоянии взять на себя тяжелую роль помощника врача и ведет себя неправильно. Близкие больного должны понимать, что, предотвращая конфликтные отношения, они оказывают ему самую большую помощь. Важно, чтобы они были также осведомлены о некоторых особенностях поведения больного эпилепсией: обстоятельность, угодливость и др., которые раздражают окружающих. Близкие должны помнить о том, что эти особенности не зависят от сознания и воли больного, а являются результатом болезни.

В служебной обстановке также могут возникать конфликтные ситуации. Необходимо разъяснить представителям рабочего коллектива особенности характера больного, дать советы, которые помогут предотвратить служебные неприятности. Больным эпилепсией следует подбирать работу в соответствии с характером данного заболевания. Как показал опыт, такие больные могут быть хорошими архивариусами, статистиками, библиотекарями, кладовщиками.

2. В отношении больных. а) Непосредственный контакт с больным достигается соответствующим поведением со стороны членов коллектива, начальников или членов семьи. Своими поступками они должны показать больному, что рассчитывают на него, доверяют ему.

б) Необходимо подробно разъяснить больному методику его лечения, подчеркнуть обязательность соблюдения предписанной программы, предупредить о возможности возникновения побочных явлений и способов предотвращения их.

в) Нужно выяснить, недооценивает или переоценивает больной степень тяжести своего заболевания, и, исходя из этого, дать ему соответствующие советы.

г) Рекомендуется обсудить с больным вопросы, касающиеся его личности, в том числе и вопросы, связанные с сексуальными нарушениями. Попытаться повлиять в благоприятном смысле на присущее большинству больных эпилепсией чувство неполноценности. Особого внимания и более длительной психотерапии требуют наблюдающиеся у больных сензитивность, мнительность, параноидные реакции.

ЭКЗОГЕННЫЕ ПСИХОЗЫ

К экзогенным психозам относятся те психотические состояния, которые развиваются на основе органических процессов, прямо или косвенно связанных с центральной нервной системой. Термины «органические психозы», «симптоматические психозы» и т. п. не охватывают достаточно полно все виды экзогенных психозов или неточно отражают сущность этих весьма распространенных психических заболеваний.

Как известно, Schneider предложил для этой группы психических расстройств термин «телесно обусловленные психозы» (körperlich begrundbare Psychosen), который весьма точно выражает самое существенное для указанной группы психических заболеваний. Schneider, однако, по нашему мнению, без должного основания утверждает, что понятие «экзогенные психозы» узко и не охватывает все соматогенно обусловленные психозы (например, при диабете, уремии, опухоли мозга). Мы считаем, что если под экзогенными понимать все факторы, противоположные неизвестным до сих пор эндогенным причинам, так называемые эндогенные психозы, то вопрос станет более ясным.

Вопрос этиологии экзогенных психозов сводится в конечном счете всегда к вопросу о том, первичен или вторичен мозговой процесс. В нозологическом отношении экзогении разделяются на следующие основные группы:

1. Физические воздействия на мозг.
2. Острые и хронические экзогенные интоксикации.
3. Инфекции и воспаления.
4. Авитаминозы.
5. Опухоли мозга.
6. Нарушения обмена.
7. Гормональные расстройства.
8. Дизонтогенезы.
9. Дегенеративные мозговые процессы.
10. Прочие.

Симптоматология экзогенных психозов очень разнообразна. Синдромы, которыми начинается экзогенный психоз, по существу образуют

целую лесенку. На верху ее можно поместить клинические картины, протекающие на фоне помраченного сознания (делирий, аменция, хаотическое помрачение сознания, галлюциноз и др.). Это в сущности так называемые экзогенные (предилекционные) типы реакций Bonhöffer. Другая группа синдромов, которую мы бы условно поместили в середине лесенки, характерна тем, что она протекает на фоне ясного сознания. Исходя из преобладания тех или иных психических расстройств, эти синдромы носят названия: амнестические, аффективные, параноидные, реже аффективно-амнестические, параноидно-галлюцинаторные и др. Эти синдромы в последнее время тщательно изучены и систематизированы Wieck. Он предложил название «переходные синдромы» (Durchgangssyndrome). Иногда в клиническом отношении переходные синдромы очень напоминают некоторые эндогенные психозы, например шизофрению или циклофрению. Переходные синдромы могут наблюдаться в самой клинической картине психоза (Böcher и Wieck). Однако они могут развиться как продолжение некоторых из экзогенных типов, протекающих на фоне помраченного сознания, например после делирия, или, наоборот, переходный синдром является лишь началом возникающего позднее помрачения сознания. В конечном своем развитии переходные синдромы быстрее или медленнее заканчиваются полным отзвучанием или переходят в какой-нибудь длительный органический психосиндром. Внизу лесенки находятся синдромы, характеризующиеся необратимостью. К ним относятся органический психосиндром (Bleuler), амнестический симптомокомплекс (корсаковский синдром), характеропатия и деменция.

Как мы видим, экзогенные синдромы отличаются друг от друга и своей динамикой в отношении качества обратимости. Следовательно, обратимыми являются предилекционные типы по Bonhöffer, протекающие с помрачением сознания, и так называемые переходные синдромы по Wieck. Это, разумеется, зависит от тяжести заболевания. Важно то, что такая возможность в принципе существует. Необратимыми являются: деградация личности, как выявившаяся в детском возрасте, так и приобретенная позднее, и деменция. Таким образом, в отношении динамики синдромы первой и второй группы могут переходить из одной в другую, а равно и в третью группу, но последние не могут менять свой характер и переходить в одну из высших групп.

Кроме этих вопросов, связанных с синдромологией экзогенных психозов, представляют клинический и терапевтический интерес и некоторые другие вопросы, которые мы здесь вкратце изложим.

Можно ли в отношении экзогенных психозов говорить о специфичности психопатологических картин и ставить вопрос о наличии нозологических единиц?

Справедливо то, что экзогенные психозы независимо от их различной этиологии очень сходны по своей психопатологической характеристике. Несмотря на большое сходство, следует признать существование известной специфики отдельных экзогенных психозов, но специфика эта является не абсолютной, а относительной. Как подчеркивает Г. Узунов, относительная специфичность экзогенных психозов зависит прежде всего от характера основной этиологической причины. Последняя ярче выражена при интоксикационных психозах, чем при инфекционных, и т. д.

Мы (Ив. Темков) также считаем, что относительная специфичность экзогенных психозов обусловлена природой экзогенной вредности, которая благодаря своим физико-химическим и биологическим особенностям, а также элективному нарушению деятельности определенных отделов центральной нервной системы определяет ту или иную комбинацию синдромов и их своеобразную динамику. Обычно это специфическое ядро экзогенного психоза скрывается за неспецифическими признаками в связи с развертыванием ряда более общих патогенетических и патофизиологических механизмов — выражение преморбидных особенностей личности. Отсюда следует формальный вывод: все экзогенные психозы имеют одинаковую психотическую картину, а то, что послужило причиной, не имеет значения для характера психотической симптоматики и т. д. Вообще в любом процессе, в который вовлечена центральная нервная система, подчеркивает К. А. Вангейнгейм, существует сложное взаимодействие специфического и неспецифического, общего и местного, функционального и органического.

Не вдаваясь в подробности по этому важному вопросу клинической психиатрии, мы лишь подчеркиваем, что неспецифическое в клинической картине является отражением защитных сил организма (реакция «стресса»), в то время как элементы специфичности представляют более близкое или более далекое отражение и отзвук воздействия ноксы (С. Божинов). Если последняя массивна, она преобладает в клинической картине, если же она незначительна или действует медленно, в симптоматологии господствуют как защитные механизмы организма, так и защитные реакции личности.

Терапевтический план

Принципы фармакотерапии экзогенных психозов те же, что и при эндогенных психических заболеваниях. Однако существует известное различие: помимо ведущего психопатологического синдрома, определяющего выбор психотропного препарата, здесь следует особенно внимательно отнестись к характеристике основной болезни, которая обусловила появление экзогенного психоза и которая требует соответствующего специализированного лечения. Следовательно, в отличие от эндогенных психозов, при которых терапия имеет лишь антипсихотическую направленность, лечение экзогенных психозов имеет два направления: воздействие не только на психотическую продукцию, но и на проявления основной болезни, которая обусловила психоз. В действительности и при эндогенных психозах могут быть соматические заболевания. Однако не они являются причиной психоза и терапия этих заболеваний, которая также очень важна, не имеет такого существенного значения для психического заболевания, как при экзогенных психозах. Такая комплексная лечебная работа требует от психиатра большой подготовки по терапии непсихотических (соматических) заболеваний.

Так, фармакотерапия ревматического психоза ставит целью ликвидацию психопатологической симптоматики, но одновременно в лечебный комплекс следует включить и антиревматические средства, без которых лечение психоза будет неполноценным.

В связи с этим нужно подчеркнуть, что не всегда между основным заболеванием и вызванным им психозом в течение всего периода болезни есть прямая связь. Очень часто, несмотря на ликвидацию соматического заболевания (возможная интоксикация), психоз продолжается; это говорит о том, что данный психоз развивается уже по своим собственным закономерностям. Но главная задача — борьба за излечение основного заболевания — остается.

Об экзогенных психозах при большом количестве случаев можно говорить как о «тройной бухгалтерии» (соматическая болезнь — экзогенный психоз — прицельный психопатологический синдром).

Противопоказания

Другая особенность фармакотерапии экзогенных психозов заключается в том, что применение психотропных препаратов в ряде случаев

имеет серьезные противопоказания. Последние обусловлены тем, что прицельный для данного психотропного средства синдром возникает на фоне соматических изменений, когда препарат этот не может применяться. Для иллюстрации этой мысли мы приведем некоторые основные положения.

1. Состояние тяжелой интоксикации, как правило, относится к группе очень серьезных противопоказаний к применению психотропных средств, в первую очередь нейролептиков. Здесь следует иметь в виду психозы при прекоматозном состоянии, вызываемом диабетом, уремией и т. п. Запрещается применение нейролептиков и антидепрессантов при всех барбитуровых, морфинных и других наркотических интоксикациях, где помрачение сознания может перейти в кому.

2. Почти при всех состояниях помрачения сознания противопоказано употребление нейролептиков, в особенности антидепрессантов и транквилизаторов. Это вполне закономерно, учитывая, что в большинстве случаев тяжелые интоксикации протекают на фоне неясного сознания. При состояниях помрачения сознания интоксикационного происхождения также может наступить ухудшение при применении медикаментов, оказывающих мощное затормаживающее действие почти на все отделы нервной системы. Сюда относятся: опухоль мозга, острые сосудистые расстройства, повышенное внутричерепное давление, энцефалиты, сотрясение мозга в тяжелой форме.

3. Фебрильные состояния требуют особой осторожности при использовании психотропных средств, обладающих гипотермическим свойством. В этих случаях возникает двойная опасность: понижение температуры тела не привлекает внимания врача к поиску интеркуррентных заболеваний и осложнений, что особенно опасно у больных с бредом, скрывающих свои ощущения, а также у больных с помраченным или суженным сознанием. В то же время многие нейролептики оказывают противовоспалительное действие, что приводит к ослаблению или параличу биологических защитных сил организма.

4. Нарушение деятельности дыхательного центра является почти абсолютным противопоказанием к применению нейро- и тимолептиков.

5. Назначение психофармакологических средств, прежде всего нейролептиков и антидепрессантов, при состоянии обезвоживания организма связано с риском. Обезвоживание само по себе может быть обусловлено значительным сдвигом баланса электролитов, что оказывает вредное влияние при фармакотерапии. В подобных случаях целесообразнее пойти на риск, применив электросудорожную терапию, которая, массивно воздействуя на центральную нервную систему, может изменить в положительную сторону центральные регуляторные механизмы.

6. Такие состояния, как недоедание, прекахексия и кахексия, также требуют повышенного внимания при применении психотропных средств. Сюда, разумеется, следует отнести состояние гипореактивности защитных сил организма. Состояние это, хотя и трудно поддается квалификации и лабораторному определению, хорошо знакомо опытному клиницисту.

7. Как уже было сказано, при всех тяжелых органических поражениях мозга обнаруживается особая чувствительность к большинству антипсихотических медикаментов в связи с церебральной декомпенсацией.

Когда имеются относительные или спорные противопоказания к применению психотропных препаратов, необходимо соблюдение определенных щадящих мер. В самых общих чертах терапевт должен руководствоваться следующими правилами: применять дозы, наиболее близкие к минимальным, и как можно раньше прекращать психофармакотерапию.

Выбор препарата и дозировка

Трудно назвать медикаменты, которые были бы абсолютно пригодны и безопасны или же абсолютно противопоказаны при психических состояниях, обусловленных органическим поражением мозга. Наиболее пригодными нейролептиками оказались промазин, левомепромазин, хлорпромазин и хлорпротиксен. Доза этих препаратов должна быть как можно ближе к минимальной, повышать ее следует медленно. Если миновала необходимость в приеме медикамента или возникли нерезко выраженные побочные явления, препарат должен быть тотчас отменен. В течение первых нескольких недель целесообразно сочетать хлорпромазин с холеретическими средствами типа феламина.

Рекомендуется избегать применения ингибиторов моноаминоксидазы. Из транквилизаторов наиболее безопасны мепробамат и диазепам. Прием дневной дозы медикамента должен производиться равномерно в течение всего дня. Не рекомендуется «атаковать» психотическое возбуждение высокими начальными дозами, как это практикуется при острых приступах эндогенных психозов у соматически здоровых индивидуумов. Необходимо параллельно назначать средства, тонизирующие периферические сосуды. Комбинированных курсов лечения следует избегать. Как исключение не более чем на протяжении нескольких дней можно одновременно назначать барбитураты, гипнотики, хлоралгидрат.

Влияние на отдельные экзогенные синдромы

В основном медикаменты, используемые при экзогенных психозах, те же, что и при соответствующих синдромах эндогенных заболеваний.

1. *Синдром психомоторного возбуждения на фоне ясного или спутанного сознания.* Лучший терапевтический эффект дают некоторые нейролептики с широким спектром действия. Из них особенно рекомендуется промазин в дозе 200 мг парентерально. В случае необходимости через полчаса можно ввести такую же дозу повторно. Если есть противопоказания, начальная доза должна быть в 2—3 раза ниже. Как известно, при внутривенном введении лекарство действует быстрее, приблизительно через 10 минут, а при внутримышечном — эффект наступает медленнее. Назначение средств, тонизирующих периферические сосуды, является обязательным. При отсутствии промазина можно пользоваться хлорпротиксеном, левомепромазином и даже хлорпромазином. В этих случаях от врача требуется повышенное внимание в связи с возможностью возникновения эпилептиформных явлений[1]. Целесообразно сочетать указанные препараты с бензодиазепинами — хлордиазепоксидом (либриум) в дозе 50 мг внутримышечно, диазепамом (валиум) — 10—20 мг и др.

[1] Главная опасность при применении этих препаратов у соматически ослабленных больных — коллапсы. *Прим. ред.*

2. *Синдром страха.* В зависимости от различных условий страх может иметь оттенок дистимии, дисфории, напряжения, возбуждения или злобности, что определяет и соответствующие нюансы в терапии. При относительно легких состояниях страха достаточно применить только транквилизаторы: гидроксизин — от 30 до 100 мг в день, хлордиазепоксид — от 30 до 40 мг в день, диазепам — от 10 до 15 мг в день. Состояния страха, близкие к истинно психотическим, требуют применения нейролептиков затормаживающего действия: левомепромазина (25—50 мг), хлорпротиксена (50—100 мг), промазина (50—100 мг) и тиоридазина (30—50 мг). Лечение этими медикаментами рекомендуется начинать с минимальных доз, а при отсутствии терапевтического эффекта дозы нужно увеличивать, следя при этом за реакцией больного.

3. *Депрессивные синдромы* могут быть весьма аморфными и нетипичными — с оттенком дисфории, ипохондрии, злобной раздражительности, апатии и др. Лечение проводится имипрамином. Дозу выше 30 мг в день следует применять в исключительных случаях, после установления индивидуальной реакции больного на имипрамин. Небольшие дозы тимолептика можно без особой опасности сочетать с другими медикаментами. Очень эффективен одновременный прием седативных средств и транквилизаторов. Целесообразно применение мягко действующих нейролептиков типа тиоридазина.

4. *Маниакальные и маниакальноподобные синдромы* наблюдаются при некоторых интоксикациях, прогрессивном параличе, травматических заболеваниях головного мозга и т. п. Эти состояния сопровождаются бредом или повышенной активностью, купировать их можно производными фенотиазина (хлорпромазин, перфеназин) или бутирофенонами (галоперидол, триперидол)[1].

5. *Параноидно-галлюцинаторные синдромы* протекают на фоне ясного сознания. Синдромы эти являются прицельными симптомами почти для всех нейролептиков. Резистентность этих синдромов прямо пропорциональна выраженности их паранойяльного компонента, т. е. степени участия установок, эффективно доминирующих, глубоко присущих преморбидной личности.

В то же время наличие элементов мегаломании и фантастики делает прогноз менее благоприятным. При этих синдромах имеют значение все указанные выше профилактические меры, проводимые в отношении органических больных.

6. *Делириозные и делириозно-аментивные синдромы*—самые характерные и даже специфические почти при всех органических заболеваниях головного мозга. Решающее значение для прогноза имеют особенности реактивности организма. Если «средний» тип делирия, как правило, прогностически благоприятен, то его отклонения могут быть связаны с большим риском для жизни больного. С одной стороны, здесь имеет место острый делирий, в основе которого лежит болезненно измененная гиперреактивность организма, с другой — астенический делирий, в патогенезе которого существенное место занимает гипо- или ареактивность биологических защитных механизмов.

Первоочередная задача при лечении этих состояний — быстрое купирование возбуждения. В этих случаях рекомендуется применение хлорпромазина, промазина, хлорпротиксена, тиоридазина, левомепромазина и диазепама. Все эти препараты следует назначать в дозах, близких к минимальным, под строгим контролем состояния легких, печени, почек, вен и кроветворного аппарата. Одновременно с купированием возбуждения необходимо введение кровезамещающих жидкостей (перистон парентерально), а также назначение витаминов, антипиретиков и антибиотиков. Обязателен ежедневный осмотр больных для профилактики пролежней, задержки мочеиспускания, запоров. Необходимо многократно промывать больным полость рта, протирать глаза и осторожно очищать нос.

7. *Церебрастенический синдром* (эмоционально-гиперестезическая слабость). В этих случаях необходимо применение препаратов преимущественно из группы психостимуляторов (центрофеноксин — от 800 до 1000 мг в день, пиритиоксин — от 300 до 400 мг в день) в сочетании с витаминами группы В и С. При наличии вегетативных реакций (особенно травматического генеза) вертигинозного характера положительное действие оказывает тиэтилпразин (торекан) — 6,6—19,5 мг в день.

8. *Амнестический (корсаковский) синдром.* Трудно говорить о медикаментозном влиянии на ядро этого синдрома, выражающегося в нарушениях ретенции и репродукции памяти в результате выпадения функций (негативный признак). Поскольку синдром этот является следствием серьезного органического поражения головного мозга очагового характера, применение любых психотропных средств требует осторожности. Kiel не без основания отмечает, что чем тяжелее амнестический синдром, тем внимательнее следует подходить к дозировке лекарств. Лечебному воздействию поддаются только сопровождающие этот синдром изменения настроения, которые чаще носят эйфорический, а реже дисфорический характер. Лечение сводится главным образом к применению реабилитационных мер и обучению навыкам, компенсирующим до некоторой степени дефекты памяти, например пользование записной книжкой. К числу реабилитационных средств Berthier относит витамины группы В (B_1, B_6, B_{12}), Р, D, малые дозы гемотрансфузий и аминокислоты.

9. *Апато-абулический синдром.* Подобно корсаковскому синдрому, он также возникает в результате более массивных органических поражений головного мозга локального или диффузного характера. Резким ослаблением нейрофизиологических процессов объясняется в большой степени почти полная невозможность биологического и фармакологического вмешательства.

Помимо того, что апато-абулический синдром выступает как компонент в картинах конечных изменений личности, он в определенных случаях возникает в результате массивной нейролептической импрегнации и носит преходящий характер. Ведущими в лечебном комплексе являются методы реабилитации и ресоциализации. Рекомендуется назначение тимолептиков, пиритиоксина, орфенадрина, глютаминовой кислоты, хотя серьезного терапевтического эффекта от применения этих препаратов ожидать нельзя. Не следует употреблять пробуждающие амины.

Лечение отдельных экзогенных психозов проходит следущие этапы.

1. Уточнение диагноза основной болезни, которая обусловила возникновение психоза (травма, интоксикация, инфекция и т. п.).

2. Определение характеристики экзогенного психоза — особенности ведущего синдрома.

3. Вопрос об одновременном или последовательном лечении обоих аспектов заболеваний — соматического и психического — решается в

[1] Не менее эффективен при этих состояниях и левомепромазин (тизерцин). *Прим. ред.*

соответствии с тем, какие проявления болезни представляют серьезную угрозу для здоровья больного. Так, при пневмонии, сопровождающейся сердечной слабостью, первоочередные меры должны быть направлены на терапию соматического заболевания, а психотические реакции должны быть купированы, чтобы они не мешали лечению соматического заболевания.

4. Меры реабилитации и ресоциализации, как и психотерапия, применяются по установленным правилам тогда, когда это позволяет физическое и психическое состояние больного.

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛИЗМА

Хронический алкоголизм является по существу наркоманией, т. е. особой формой так называемой зависимости от лекарства. Хронический алкоголизм и связанные с ним острые и хронические психические расстройства представляют огромную медицинскую и социальную проблему, тем более что число больных непрерывно растет во всем мире.

В развитии хронического алкоголизма и алкогольных психозов играют роль многочисленные факторы. Основными моментами, которые обусловливают отдельные случаи алкоголизма, являются психические и физические особенности личности и условия социальной среды, в которой живет и работает данный индивид.

Согласно статистике, процент неполноценных, эмоционально инфантильных и неустойчивых к жизненным ситуациям лиц среди страдающих алкоголизмом выше. Здесь речь идет не об алкоголизме, развивающемся на тяжелой психопатологической основе: реактивные состояния (неврозы и психозы), олигофрении, эндогенные психозы и др.

Следует подчеркнуть, что ни клинические наблюдения, ни психологический анализ не могут в каждом конкретном случае дать правильное представление о том, к какому именно типу личности принадлежал больной алкоголизмом до злоупотребления алкоголем. Это обстоятельство очень важно для медикаментозной терапии и психотерапии, которая, как известно, занимает центральное место в лечении хронического алкоголизма.

В то же время социологические исследования с полной достоверностью констатируют значение социальной среды в возникновении алкоголизма. Важную роль играют здесь и экономические факторы (существуют, например, два типа алкоголизма — «бедности», «нищеты» и «изобилия»), профессиональные условия и деятельность (лица, имеющие легкий доступ к алкоголю, чаще страдают хроническим алкоголизмом и алкогольными психозами), спекулятивная и ненаучная пропаганда (что алкоголь якобы полезен для здоровья), морально-этические и религиозные убеждения, своеобразный запрет со стороны общественности, который дает обратные результаты, и т. д.

Острые алкогольные интоксикации

Обычное опьянение проходит через стадию возбуждения к состоянию «паралича», а затем к наркотическому сну. Специальные меры требуются лишь тогда, когда опьянение достигает тяжелой степени.

При обычном опьянении необходимо поддержать сердечно-сосудистую деятельность сердечными средствами и дезинтоксикацией (80 мл 40% раствора глюкозы внутривенно). Рекомендуется парентеральное введение поливитаминов. Иногда прибегают к провоцированию рвоты апоморфином (доза 5—6 мг подкожно).

Нейролептики противопоказаны, так как они потенцируют действие алкоголя, создавая опасность возникновения коматозного состояния.

Алкогольная кома наступает при концетрации алкоголя в крови 4,5‰. Концентрация выше 5,5—9‰ обычно приводит к летальному исходу. Наиболее существенны следущие меры:

а) согревание тела, промывание желудка, очистка дыхательных путей, предотвращение давления на нервные стволы (опасность неврита) и др.;

б) применение дезинтоксикационных средств — витамина B_6 и 500—600 мл 10% раствора левулезы. Целесообразны: кислород, искусственное дыхание, трансфузия плазмы и крови, искусственная почка для диуретической дезинтоксикации крови;

в) периферические стимуляторы кровообращения как средства против коллапса — внутривенно инфузия с норадреналином;

г) профилактически (против инфекций, пневмонии) — антибиотики;

д) внутривенное введение стрихнина, кардиазола или амфетамина.

Осложненное и патологическое опьянение. Эти анормальные алкогольные реакции возникают на фоне предшествовавших заболеваний головного мозга и известной неполноценности мозговых функций. Чаще всего психозы эти наблюдаются при органических заболеваниях различного генеза: эпилепсии, шизофрении, психопатии, а также при переутомлении, перегревании, резко выраженном эмоциональном напряжении, сексуальном перевозбуждении. Хотя клинически оба быстропроходящих интоксикационных психоза резко отличаются друг от друга, при осложненном опьянении (ebrietas complicata) независимо от наличия известной психотической продукции личность не изменяется столь глубоко, как при патологическом алкогольном опьянении (ebrietas psychotica). В дифференциально-диагностическом отношении важно то, что при патологическом алкогольном опьянении отсутствуют симптомы, характерные для обычного опьянения — дизартрия и атаксия.

Лечение по существу идентично. Прежде всего необходимо быстро успокоить больного. Для этой цели рекомендуется внутривенное введение промазина (100—200 мг) или внутримышечное — диазепама (20—30 мг), хлорпротиксена (20—30 мг). Хлорпромазин обычно не применяется в связи с опасностью нарушения функции печени и углубления комы; барбитураты, морфин и скополамин не назначают, так как они потенцируют действие алкоголя. Рекомендуется резерпин и витамин B_6. Внутривенное введение фруктозы вызывает быстрый распад алкоголя в крови. Применяются и малые дозы инсулина в течение нескольких дней. Используется и хлорметиазол, о котором подробнее говорится в разделе о лечении белой горячки.

Психозы при хроническом алкоголизме

Психозы, возникающие на почве хронического алкоголизма, качественно отличаются от психозов при остром алкогольном опьянении. Различия касаются не только патогенеза, но и симптоматологии и течения заболевания.

Белая горячка. За последние годы интерес к этому алкогольному психозу возрастает в связи с увеличением числа случаев этого заболевания. Так, в психиатрической клинике при ВМИ (София) в 1964 г. было 5 случаев делирия, в 1965 г. — 6, в 1966 г. — 10, а в 1967 г. — 12.

С соматической точки зрения внимание терапевта должно быть направлено главным образом на следующие моменты:

а) поддержание сердечно-сосудистой деятельности аналептиками — камфорой, кофеином, кардиазолом, а также строфантином (0,25 мг 1—2 раза в день);

б) восстановление резко нарушенного водно-солевого обмена. По возможности больному следует давать в большом количестве плодовые соки, чай, молоко, воду (2—3 л в день). Если же это почему-либо невозможно, нужно прибегать к внутривенным инфузиям;

в) проведение общей и специальной печеночно-защитной терапии — малые дозы инсулина (до 20 мг) вместе с раствором глюкозы, большие дозы витаминов — B_1, B_2, B_6 (до 1000 мг), B_{12}, С и РР;

г) принятие мер против воспалительных явлений, которые способствовали бы возникновению делирия (так называемый осложненный делирий), а также для профилактики пневмонии, цистита, цистопиелита, легко возникающих в условиях снижения защитных сил организма, и дистрофических процессов. В этих случаях необходимо применение антибиотиков.

С психиатрической точки зрения решающим звеном в терапии делирия является борьба с двигательным возбуждением и регулирование глубоко нарушенных нервных процессов, вызывающих бессонницу, которая еще больше истощает больных.

Терапевтические методы при этих состояниях в основном можно разделить на две группы:

1) препараты, купирующие психомоторное возбуждение и уменьшающие диэнцефально-ретикулярную активность;

2) средства, обладающие стимулирующими свойствами.

К первой группе относятся следующие вещества.

а. *Наркотики.* В прошлом широко использовались паральдегид, хлоралгидрат, барбитураты. Эффект этих препаратов сводится к некоторому успокоению больного до наступления критического сна. К этой же группе относится и так называемый стероидный наркоз с гидроксипрегнандионом. Препарат виадрил, производное стероидных гормонов, обладает наркотическими свойствами, лишен гормональных эффектов. Как известно, развитие стероидного наркоза связано с именем Selye. В 1941 г. он установил, что определенные стероиды оказывают наркотическое действие. Из большого количества гормонов гидроксипрегнандиону свойствен наркотический эффект без гормонального действия.

Виадрил представляет собой виадрил плюс гликоголь, который включен для улучшения растворимости препарата и уменьшения его раздражающего действия на сосуды. Фармакологические и фармакодинамические исследования показали, что препарат этот слабо токсичен, легко, постепенно, приятно погружает больного в сон (доза 1000 мг в день). Пробуждение не сопровождается рвотой и возбужденностью. Электроэнцефалограмма дает картину, близкую к нормальному сну. Деятельность нервной системы не нарушается. Иногда наблюдается нерезкое снижение кровяного давления и легкая тахикардия без изменений электрокардиограммы. Потенцирует действие анестезиологических средств, нейролептиков и миорелаксантов, что следует иметь в виду при лечении этим препаратом.

Мы (Ив. Темков и сотр.) вначале применяли венозно-струйное введение (500 мг), после чего наркотический сон поддерживался внутривенным капельным вливанием еще 500 мг. Полученные результаты оказались благоприятными.

С успехом применяются гипноседативные средства — хлорметиазол (геминеурин), дистранеурин, производное тиамина (витамин B_1). Препарат вводят парентерально и внутрь. Внутривенно хлорметиазол вводят в исключительных случаях. Очень часто используют инфузионную форму готового 20% раствора, который вначале вводят капельным способом (100—200 мл). Через 5—10 минут больной засыпает, после чего скорость инфузии замедляют с тем, чтобы больного можно было легко разбудить. Больной должен находиться под непрерывным наблюдением ввиду опасности угнетения дыхательного центра и возникновения коллапса. В течение первых суток больной получает от 1500 до 2500 мл, а в последующие 24 часа — еще 1000—2000 мл. При необходимости эту дозу можно применять в течение 4 дней, а затем перейти к приему препарата внутрь. В последнем случае больной получает в первые сутки 8 раз по 1 г, на 2-й день — 6 раз по 1 г, на 3-й и 4-й день — 4 раза по 1 г, на 5-й день — по 1 г, в дальнейшем — 3 раза по 0,5 г. Поддерживающее лечение хлорметиазолом продолжают 3 недели.

Применение внутрь начинается с 1,5 г хлорметиазола; если же больной не засыпает в течение часа, он получает еще 1 г. После этого ему назначают по 1 г через каждые 2—3 часа в течение 4 дней. В последующие 3—4 дня дозу уменьшают до 4 раз по 1 г, затем в течение 3—4 дней — до 3 раз по 1 г. Последние дни больной получает по 0,5 г 3 раза в день. Курс лечения проводится только в стационарных условиях, так как в отдельных случаях возможно возникновение наркомании.

Хлорметиазол может вызывать аллергические проявления преимущественно со стороны кожных покровов. Кислая реакция препарата служит причиной возникновения тромбофлебитов локального характера при внутривенном введении. Хлорметиазол оказывает раздражающее действие на слизистую желудка, вызывает тошноту. Это осложнение можно предотвратить применением препаратов, связывающих соляную кислоту (магниево-алюминиевые).

Kuhn утверждает, что применением хлорметиазола можно сократить продолжительность делирия на 2—6 дней.

б. *Нейролептики.* Хороший терапевтический эффект оказывает внутривенное или внутримышечное введение 100—200 мг промазина или применение хлорпротиксена внутримышечно (2—3 раза по 20 мг), а в последующие дни дополнительно назначают таблетки для общего успокоения больного и улучшения сна[1].

в. *Транквилизаторы.* Большое распространение имеет лечение белой горячки бензодиазепиновыми производными, например хлорпротиксеном (элениум) 2—5 раз в день по 50—100 мг или диазепамом (седуксен) по 10—30 мг внутримышечно несколько раз в день. Наш опыт лечения белой горячки указанными препаратами подтверждает эти данные.

Ко второй группе относятся вещества (например, стрихнин), которые часто следует комбинировать с седативными медикаментами.

В последнее время из стимулирующих средств используется центрофеноксин (люцидрил). Считается, что этот вид лечения регулирует клеточный метаболизм (преимущественно углеводный обмен), который при алкогольном делирии резко нарушен вследствие гипоксии мозговой ткани. Motin и сотр. рекомендуют применять центрофеноксин по 500 мг

[1] Весьма эффективен также левомепромазин (тизерин) при внутримышечном, а еще лучше внутривенном введении (50 мг левомепромазина в 15—20 мл 40% раствора глюкозы). Вводить медленно, при необходимости 2—3 раза в день. *Прим. ред.*

внутримышечно каждые 3 часа или 4 г в день плюс витамины B_1—500 мг и B_6 — 2 г, витамин С — в высоких дозах.

Алкогольный галлюциноз. Как и белая горячка, алкогольный галлюциноз является не острым интоксикационным психозом, а результатом хронического алкоголизма. Этот галлюциноз проявляется в острой или подострой форме и реже может развиться очень медленно. Одно из существенных отличий алкогольного галлюциноза от белой горячки — отсутствие соматических симптомов и нарушений ориентировки в месте и времени. Особенно характерны для алкогольного галлюциноза слуховые галлюцинации, протекающие на фоне ясного сознания, в форме диалога между лицами, обсуждающими поступки больного. Тематика этих бесед — чаще всего как бы сценарий интимных страхов больного.

Основная задача лечения — купирование галлюцинаторного синдрома. Это достигается применением хлорпротиксена по 30 мг 3 раза или хлорпромазина, если не нарушена функция печени[1]. При слабом терапевтическом эффекте параллельно проводят электрошоковую терапию [2], а более молодым применяют инсулино-коматозное лечение. Необходимы меры для дезинтоксикации и улучшения функции печени; больных следует включить в психотерапевтические группы для наркоманов на более длительный период.

Корсаковский психоз. Он обусловливается хроническим алкоголизмом, а также органическим поражением головного мозга. Психоз наступает как исход белой горячки либо после галлюциноза. Возможно и постепенное развитие процесса. Корсаковский психоз может развиться в пожилом возрасте после какого-нибудь соматического заболевания. Основные проявления этого психоза — нарушения фиксационной и репродуктивной памяти, недостаточная ориентировка в месте и времени, конфабуляции.

Серьезным симптомом корсаковского психоза можно считать полиневритические явления. Терапия мало эффективна. Применяются витамины комплекса В, центрофеноксин, пиритиоксин. Для устранения суетливой «занятости и деятельности» у этих больных применяют малые дозы нейролептиков с широким спектром действия (хлорпротиксен 3 раза по 20—50 мг, тиоридазин 3 раза по 10—50 мг и транквилизаторы — хлордиазепоксид 3 раза по 5—10 мг, оксазепам — 15—20 мг в день). В связи с возможностью возникновения осложнений нужно строго следить за состоянием больных. Диета должна быть богата белками и углеводами. Больным следует посоветовать пользоваться записной книжкой ввиду плохой памяти.

Верхний геморрагический полиоэнцефалит [3]. Некоторые авторы рассматривают это заболевание как самую тяжелую форму корсаковского психоза. При полиоэнцефалите обычно сочетаются симптомы корсаковского психоза — помрачение сознания, паралич внешних глазных мышц и координационные нарушения (атаксия). Лечение полиоэнцефалита существенно не отличается от терапии корсаковского психоза.

Алкогольный псевдопаралич. Существенным при этом заболевании является сочетание алкогольной деменции с основными неврологическими симптомами прогрессивного паралича.

Алкогольная паранойя. Клинически это заболевание характеризуется наличием бреда ревности. Применяются нейролептики с выраженным антипсихотическим действием — флуфеназин, тиопроперазин, галоперидол и др. Следует обратить внимание на проведение психотерапии.

Алкогольная эпилепсия. Методы лечения аналогичны методам лечения эпилепсии.

Лечение хронического алкоголизма

Лечение хронического алкоголизма — одна из весьма трудных и сложных задач. Вначале терапия должна быть комплексной.

1. Психо- и социотерапия направлены на пробуждение у больного чувства собственного достоинства, ответственности перед семьей и обществом, на создание новых трудовых навыков, восстановление моральных ценностей и т. п., которые у страдающих алкоголизмом значительно снижены или потеряны. Используются все методы и особенно групповая психотерапия, трудотерапия, гипноз, аутогенная тренировка и др.

2. Медикаментозные методы вызывают непереносимость к алкоголю.

а. Дисульфирам-алкогольная реакция: в течение 3 дней больной принимает ежедневно по 1 г (2 таблетки) тетурама—дисульфирама, препараты: антабус, анетил, эопенал, контролин, стопентил и др. На 4-й день проводят алкогольную пробу (больной получает 10 г чистого алкоголя, 100 г вина, 200 г пива и т. п.). Спустя 5—15 минут наступает тетурам-алкогольная реакция (головная боль, головокружение, тахикардия, покраснение конъюнктив, аффекты страха и т. п.). Эта реакция является результатом ацетальдегидной интоксикации. Дисульфирам угнетает некоторые энзимы (ацетальдегид-дегидрогеназа), задерживает окисление алкоголя, что увеличивает в крови количество ацетальдегида.

Поддерживающая доза — 0,25 г, а позднее — 0,125 г. Некоторые авторы (Owsianik et al.) предлагают имплантацию тетурама для создания в организме длительно действующего депо [1].

Для этой цели можно использовать соединение Calcium-Carbamid-Citrat (CCC); препараты Temposil, Dipsan. CCC-алкогольная реакция вызывает почти ту же симптоматику.

б. Медикаментозное аверзионное лечение направлено на выработку условного рвотного рефлекса на алкоголь, не только на вид и запах его, но и на обстановку, в которой страдающий алкоголизмом принимал «любимый напиток».

Для этой цели используют апоморфин (4—5 мг подкожно), а к моменту наступления рвоты (т. е. спустя 10—15 минут) больной получает алкоголь. Можно также применять эметин (2—7 мг подкожно). После нескольких проб создается условнорефлекторная связь, когда при каждом употреблении алкоголя возникает рвота.

---

[1] Значительно более эффективными средствами лечения алкогольного галлюциноза, по нашим данным, являются трифлуоперазин (трифтазин) и галоперидол. *Прим. ред.*

[2] Этот метод в нашей стране распространения не получил. *Прим. ред.*

[3] В настоящее время большинством авторов рассматривается как энцефалопатия Гайе-Вернике. Лечение должно предусматривать борьбу с гипоавитаминозом (витамин B_1 — до 1000—1500 мг в сутки), отеком мозга (мочевина внутривенно по 60—90 г в сутки), падением артериального давления (внутривенно полиглюкин, внутримышечно преднизолон). *Прим. ред.*

[1] По данным советских авторов (А. Г. Гофман, Н. Г. Шумский, В. В. Бориневич и др.), дисульфирам не следует назначать в дозах более 0,5 г в сутки, поддерживающая доза не должна быть ниже 0,25 г. *Прим. ред.*

Эти лекарственные методы нельзя считать лечебными в прямом смысле слова; это скорее вспомогательные средства, вызывающие на определенный период отвращение к алкоголю, что позволяет при помощи психотерапии и других седативных мер добиться отвыкания.

Применяя указанные выше средства, нельзя забывать о противопоказаниях. При передозировке (особенно тетурама) имеется опасность возникновения экзогенных психозов.

3. Роль психотропных средств при лечении хронического алкоголизма. а) В период острой абстиненции и подготовки к медикаментозному лечению психотропные препараты устраняют напряжение, дисфорию, аффекты страха, бессонницу, тремор, позволяют больному приспособиться к обстановке.

б) Применение психофармакологических средств создает более благоприятные условия для проведения психотерапии.

в) Систематическое употребление психотропных средств после проведенного лечения делает больных более устойчивыми к психотравмам, которые часто вновь толкают их к злоупотреблению алкоголем. Прием психотропных препаратов устраняет психогенные и психотические реакции, свойственные больным алкоголизмом. В этих целях чаще всего применяют хлордиазепоксид (5—10 мг 5—6 раз в день), тиоридазин (10—20 мг 5—6 раз в день), хлорпротиксен (15—30 мг 5—6 раз в день), а также другие транквилизаторы, особенно полезен диазепам.

В отношении результатов лечения мы согласны с Solms, утверждающим, что о действительном излечении можно говорить лишь тогда, когда страдающий алкоголизмом способен ограничиваться приемом спиртного в умеренных дозах. Такие случаи, однако, очень редки! Практическая задача — добиться полного отказа от алкоголя. Самое важное здесь заключается в том, что достигается максимальное восстановление преморбидных качеств личности в физическом и психическом отношении. Наши результаты лечения хронического алкоголизма, как и данные других болгарских авторов (Вл. Иванов и В. Милев, Ив. Петров и др.), неудовлетворительны.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ НЕВРОЗАХ [1]

Лечение неврозов приобретает все большее практическое значение, так как число больных неврозами непрерывно возрастает. В отличие от психотических больных лечение больных неврозами проводится главным образом амбулаторно и чаще всего не психиатрами. В этих условиях при недостатке времени для осмотров и лечения, а также при слабой психотерапевтической компетентности врач вынужден прибегать преимущественно к медикаментозному воздействию.

В учении о неврозах, несмотря на его длинную историю и огромную литературу ряд основных вопросов все еще остается нерешенным. Здесь существуют противоположные точки зрения. Не вдаваясь в обсуждение дискуссионных проблем о генезе, течении и исходе неврозов, следует отметить некоторые важные для лечебной практики моменты, недостаточно освещенные в литературе.

Прежде всего в соответствии с данными Brun необходимо подчеркнуть, что невротические состояния, как и другие заболевания, не подчинены воле индивида. Отсюда

[1] Глава написана совместно с доктором Димитровым.

напрашивается вывод, что невозможно добиться выздоровления, апеллируя к «доброй воле» больного. В этом смысле не лишне вспомнить распространенное в прошлом, но ныне признанное ошибочным понимание неврозов как симуляцию, волю к болезни или демонстрацию, цель которых — извлечение из болезни практических выгод.

Такой взгляд на неврозы связан с неправильным представлением, что невроз — результат самовнушения, а проявления его — продукт воображения. Несмотря на отсутствие объективных симптомов, жалобы больных неврозами представляют для них реальные переживания, столь же мучительные, как и боли, обусловленные органическим процессом. Впервые клинические наблюдения были экспериментально подтверждены исследованиями И. П. Павлова и его учеников.

Другая точка зрения, ограничивающая возможность лечения, основана на убеждении, что неврозы целиком возникают в результате подражания симптомам, наблюдающимся у других больных. Механизм подражания иногда участвует в возникновении невроза, но сам по себе он ни в коей мере не может обусловить этиологию и течение столь сложного заболевания.

Очень широкое распространение среди дилетантов и даже врачей приобрела тенденция переоценивать факторы сексуальной жизни. Можно считать доказанным, что особенности сексуальной жизни сами по себе не являются причиной невротических расстройств, но могут принимать участие в их генезе, вплетаясь в круг переживаний личности.

Существующая у больных неврозами и их близких склонность приписывать заболевание переутомлению, связанному с работой, подводит врача к столь же неправильному пониманию, когда следствие становится причиной. Физиологические наблюдения и опыты показали, что переутомление зависит не от рабочей нагрузки, а в первую очередь определяется эмоциональной настроенностью к выполняемой работе. Переутомление по своим проявлениям хотя и близко к некоторым неврозам, но по генезу весьма отличается от них. Такое разграничение играет роль и при остальных соматически обусловленных астенизациях. Эти состояния многие современные авторы определяют как псевдоневроз и псевдоневрастению, что оправдано как теорией, так и практикой.

Не вдаваясь в обсуждение ошибочных взглядов на этиологию неврозов, следует сформулировать современное понимание этого вопроса.

Оно основано как на данных длительных клинических и психологических наблюдений, так и на фундаментальных физиологических исследований школы И. П. Павлова, чьи экспериментальные модели подтвердили, что срыв высшей нервной деятельности является результатом столкновения двух основных нервных процессов. Клинически невроз можно схематически обозначить как психогенно обусловленное функциональное расстройство различной продолжительности, проявляющееся симптомами, которые охватывают психическую и соматическую сферы.

Психогенное происхождение невроза предполагает наличие острой или хронической психотравмы. Ее не следует отождествлять с характером и силой внешнего раздражителя, так как психотравма — результат воздействия внешнего события на личность. Психотравма — прежде всего переживание, являющееся следствием восприятия и переработки человеком неблагоприятного фактора, она — продукт взаимоотношения переживаний, присущих личности, и внешнего удара или ситуации. Вследствие этого патогенное значение переживания может быть правильно понято лишь после глубокого изучения личности, ее основных установок и возможностей для переработки конфликтного события или ситуации.

Классификация неврозов представляет ряд трудностей, которые вытекают из однозначности этиологии — психотравматизации; разграничение же отдельных форм (неврастения, истерия, неврозы страха и навязчивости и т. д.) обусловливается преимущественно особенностями патофизиологии.

Не касаясь подробностей классификации неврозов, мы хотим лишь подчеркнуть некоторые существенные для терапии моменты.

1. Несмотря на относительное разграничение установленных форм неврозов, в их динамике очень часто наблюдается одновременное сочетание или последовательное чередование многообразных симптомов.

2. Некоторые клинические формы обнаруживают очевидную тесную связь со структурой личности (навязчивые состояния, истерия, ипохондрия), что создает дополнительные трудности для терапии.

3. С практической точки зрения, наряду с определением нозологической принадлежности невроза имеет очень большое значение характеристика синдрома, так называемая двойная бухгалтерия.

4. В клиническом и терапевтическом отношении первостепенную роль играет соотношение с фактором времени. Остро возникающие, мало связанные со структурой личности невротические реакции (неврастения, синдромы страха, астенические и депрессивные синдромы) резко отличаются от медленно протекающих форм неврозов, но тесно связанных с особенностями личности. При последних психофармакологические медикаменты оказывают слабое действие, поэтому необходимо более широкое применение психотерапии.

5. Иногда резкое отграничение невроза от так называемого психогенного психоза очень затруднено, так как зачастую невротические и реактивно-психотические симптомы переплетаются. Сензитивная паранойяльность, например, и особенно депрессивные реакции нередко являются переходными стадиями в процессе развития большинства затяжных неврозов.

Общие положения терапии неврозов

Психогенное происхождение неврозов обусловливает основной лечебный метод — психотерапию. Это обстоятельство, однако, не означает, что нужно придерживаться крайностей, отвергать медикаментозный компонент в лечении неврозов, как это свойственно авторам, ориентирующимся на психоанализ. Без применения давно известных и получивших за последнее время распространение психофармакологических средств современная терапия неврозов невозможна.

Если при лечении эндогенных психозов психотерапия играет вспомогательную роль, устраняя психогенные компоненты в симптоматике психоза, то при неврозах психофармакотерапия облегчает основное психотерапевтическое воздействие, влияя на общую и психическую реактивность личности. Действие медикаментов затрагивает те нейрофизиологические структуры, которые имеют более непосредственное отношение к эмоциональной сфере и в большой степени осуществляют вегетативную регуляцию.

Этот основной путь, путь психофармакологического воздействия, обусловливает известную избирательность некоторых медикаментов к определенным невротическим синдромам. Хорошо известно, например, влияние бензодиазепинов на невротический страх и состояние напряжения, опипрамола на вегетативные симптомы, а также влияние некоторых тимолептиков на состояние дистимии и т. п.

В настоящее время сочетание психотерапии и фармакотерапии — необходимость, обусловленная многими причинами и, может быть, прежде всего — отсутствием времени как у врача, так и у больного. Во-вторых, имеет значение доступность проведения медикаментозной терапии в амбулаторных условиях. В-третьих, большую роль играет распространенная в широких кругах населения вера во всемогущество медикаментов, основанная на больших успехах современной фармакологии, использующей и лечебное действие так называемого плацебо-эффекта. В-четвертых, благоприятную почву для проведения психотерапии создает общее стимулирование организма больного. Наконец, определенные психофармакологические средства облегчают «специфическим способом» проведение конкретных психотерапевтических методов.

Медикаменты, применяемые при отдельных синдромах

Составление плана психотропной терапии неврозов основывается на общепринятых принципах, а именно на принципе так называемой двойной бухгалтерии. Это означает, что необходимо одновременно учитывать как ведущий (прицельный) синдром, так и нозологическую форму психического расстройства. Выбор препарата должен определяться соответственно характеристике прицельного синдрома.

Ниже мы даем представление о чувствительности различных невротических синдромов к отдельным психофармакологическим медикаментам.

1. *Неврастенический синдром.* В лечении гипостенической его разновидности основное место занимают три группы медикаментов.

а) Седативные и транквилизирующие средства. Наиболее распространенные и полезные из них — мепробамат, гидроксизин, бензодиазепины. Так как при этой форме наблюдается быстрая истощаемость нервных процессов, следует (особенно вначале) назначать небольшие дозы, в противном случае усиливается сонливость, чувство усталости, бессилие, снижается умственная работоспособность.

Применение современных психотропных препаратов не предполагает полного отказа от старых классических средств, таких, как бром, валериана, барбитураты. Наиболее полезны проверенные многолетней практикой микстуры Бехтерева и Краснушкина. Эта группа медикаментов оказывает благоприятное воздействие и при повышенной раздражительности.

б) Состояние общего истощения при астенических синдромах требует назначения тонизирующих лекарств, таких, как мышьяк, стрихнин, фосфор, глютаминовая кислота, малые дозы инсулина и др.

в) Иногда целесообразно применение психостимуляторов. Здесь, однако, необходима осторожность ввиду опасности привыкания к медикаменту. Сравнительно невинное и очень распространенное средство — кофе. Нередко достаточный хороший эффект дает имипрамин (20—25 мг) 2 раза в день (утром и в середине дня). В этих случаях, вероятно, участвуют и плацебо-эффекты, так как трициклические тимолептики у лиц без психотической симптоматики вызывают скорее сонливость.

2. *Вегетативно-дистонический синдром.* Ведущее место здесь занимает группа так называемых вегетативных «гармонизаторов» — опипромол, тиоридазин и новый препарат NC123 (лиданил). Не следует упускать из вида и применяемый при этих состояниях белергамин; при необходимости можно назначать более высокие дозы (5—6 таблеток в день). Впрочем, именно такие дозы, особенно в начале лечения, оказывают успокаивающее действие на вегетативные симптомы. Благоприятный эффект оказывает белергамин при тахикардии невротического генеза. Труднее поддается воздействию потливость невротического характера[1].

3. *Синдромы страха.* Медикаментозное купирование приступа страха — трудная задача. Более результативны меры, направленные на уменьшение диффузного страха, связанного с ожиданием приступа. Используется хлордиазепоксид (либриум), мепробамат и др. Особенно рекомендуются малые дозы люминала[1].

4. *Ипохондрические синдромы.* Терапевтическая задача состоит здесь в следующем.

[1] При этом состоянии весьма показан также диазепам. *Прим. ред.*

а) Устранение анормальных интероцептивных ощущений. Для этой цели применяют вегетативные «гармонизаторы» и седативные средства.

б) Повышение порога возбудимости центральной нервной системы, притупление «смутных» сенестопатических ощущений применением хлордиазепоксида, гидроксизина, брома и др.

в) Изменение преобладающего настроения. При дистимии используются тимолептики из группы иминодибензилов: при компенсаторной псевдогипертимии — нейролептики мягкого действия, лишенные депрессогенных свойств: тиоридазин, хлорпротиксен, при дистфории — транквилизаторы, бром.

5. *Синдромы навязчивости.* Резистентность навязчивых состояний к медикаментозным воздействиям известна. Возможности терапевта здесь более ограничены и сводятся к уменьшению аффективного напряжения, сопровождающего синдром навязчивости. Чаще всего применяют гидроксизин, тимолептики в малых дозах, оксазепам. Flügel находит, что сочетание трех видов препаратов в эмпирически установленных соотношениях дает наиболее выраженный терапевтический эффект у этих больных. К этим препаратам относится в первую очередь сильный нейролептик — галоперидол или бутирилперазин (рандолектил), на втором месте — хлордиазепоксид (либриум) или диазепам (валиум) и на третьем месте — прометазин (атозил).

6. *Истерические синдромы.* Поскольку истерия является одним из основных показаний к применению психотерапии, одно лишь медикаментозное лечение часто безрезультатно. Очень большую роль играет плацебо-эффект. В основе медикаментозного лечения лежат различные успокаивающие средства. В частности, рвота прекращается после приема 50 мг хлорпромазина или 5—10 мг прохлорперазина (стеметил); целесообразнее применение тиэтиперазин (торекана) 3 раза по 1 драже или 2—3 раза внутримышечно по 5 мг.

7. *Депрессивные синдромы.* Терапия этих синдромов аналогична лечению реактивных депрессий. Так, при оформленном депрессивном настроении назначения в общих чертах те же, что и при процессуальных психотических депрессиях: при психомоторной заторможенности применяются иминодибензилы, при апатических — ингибиторы моноаминоксидазы (тимеретики), при наличии в клинической картине страха, настороженности и тревоги — амитриптилин, левомепромазин, хлорпротиксен, тиоридазин. При расстройстве сна: если нарушен процесс засыпания, назначают транквилизаторы, не обладающие прямым снотворным действием, но помогающие наступлению сна, а также мягко действующие нейролептики (тиоридазин) и барбитураты. При раннем пробуждении наиболее пригодны мепробамат и некоторые медленнодействующие барбитураты. Потеря аппетита — нарушение, трудно поддающееся воздействию. Здесь, кроме обычных средств, для возбуждения аппетита применяют анаболитические стероиды и витамины. Хорошие результаты дает применение инсулина (20 единиц утром). Весьма полезен массаж преимущественно напряженных мышц тела и конечностей. При тяжелых состояниях подавленности массаж предпочтительнее гимнастики, так как он не связан с необходимостью волевых усилий со стороны больного.

Психотерапевтические приемы изложены в разделе фармакотерапии депрессивных состояний. Процесс этого лечения состоит из трех наиболее важных этапов: убедить больного и окружающих его (на службе и в семье) в необходимости отдыха, отвлечь пациента от болезненных переживания и затем уже приступить к разрешению травмирующих его вопросов.

8. *Острые, быстропреходящие, шоковые, примитивные психические реакции, реакции короткого замыкания.* Все они относятся к психогенным реакциям. Бурная двигательная симптоматика по существу своему — быстрая интенсивная аффективная разрядка. Двигательная буря обычно купируется нейролептиками, обладающими быстрым, затормаживающим действием (левомепромазин, хлорпротиксен, хлорпромазин). Здесь находит применение суггестия. После успокоения больного следует начать фармакотерапевтический курс лечения сообразно основному невротическому синдрому.

9. *Затяжные невротические состояния.* Затяжные невротические состояния ставят перед врачом большие трудности. Теоретические проблемы хронического течения неврозов стали предметом многих исследований. Тенденция к хроническому течению присуща не только навязчивым состоянием, истерическому и ипохондрическому неврозам. При этих формах, как известно, большое значение имеют личностные факторы. Хроническое течение нередко наступает и при других формах неврозов — неврастенической, депрессивной и неврозе страха. Разумеется, проблема хронических неврозов слишком сложна, чтобы ее здесь рассматривать. Однако среди наиболее существенных факторов, неблагоприятно влияющих на ход болезни, следует подчеркнуть следующие:

а) тесная связь неврозов со структурой личности;

б) невозможность преодоления объективных затруднений «внутренними средствами»;

в) отрицательное влияние безуспешного лечения, неумелого подхода к больному неврозом со стороны врача.

Отметим, что в отдельных случаях хроническое течение приводит к инвалидности. В настоящее время подобные случаи обобщены некоторыми авторами (Ernst) как невротические исходные состояния с дефектом личности (невротические дефекты).

Лечение этой группы больных, как уже говорилось, связано с большими трудностями. Несмотря на это, следует настойчиво проводить систематический курс комбинированной психо- и фармакотерапии. В этом отношении рекомендуется включение нейролептиков (в средних дозах) с целью отдалить больного от навязчивостей, фобий и сверхценных переживаний. Kielholz советует назначать хлорпромазин около 500 мг в день, перфеназин до 12 мг, галоперидол до 2 мг. Хороший эффект оказывают и несколько ударных доз мажептила, техника проведения которых та же, что и при шизофренических психозах. Полезно и комбинированное лечение нейролептиками и тимолептиками. Из последних применяют имипрамин, дезипрамин, дибензепин в низких и средних дозах. Это относится к тем случаям, когда в настроении больного имеется депрессивный компонент. Если наблюдается длительное состояние напряженного страха, целесообразнее применение бензодиазепинов. Kielholz рекомендует модификацию лечения сном, когда с помощью комбинации нейролептиков и гипнотиков проводится удлиненный физиологический сон, чтобы разорвать порочный круг аффективного напряжения — нарушения вегетативного равновесия — усиления аффективного напряжения. Так как классические психотерапевтические методы (гипноз, суггестия, катарзис) здесь, как правило, исчерпали свои возможности, можно использовать некоторые из релаксирующих методов, например аутогенную тренировку.

В настоящее время лечение неврозов осложняется наблюдаемым в наши дни изменением структуры невротических переживаний (патоморфоз). Многие авторы не без основания подчеркивают, что классические картины неврозов изменились: на смену «выразительно-демонстративным пришли картины интимного страдания, функциональных нарушений внутренних органов». Все больше места занимают малосимптомные формы неврозов, которые, помимо внешне уловимых признаков, проявляются более интимными переживаниями и особенно усилением внутреннего напряжения. Такие грубые симптомы, как параличи, судороги, тики и тремор, в настоящее время замещены астматическими приступами, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными синдромами. Оставляя в стороне спорность терминологии, необходимо отметить, что учащение этих состояний требует большего внимания со стороны терапевта. Как при хронических неврозах, так и при описываемых состояниях трудности, связанные с лечением, велики. С точки зрения психотерапии показаны воспитательные меры, в медикаментозном же отношении используются уменьшающие напряжение транквилизаторы: диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат и др.

Естественно, что указания, приведенные здесь, — не больше, чем ориентировочная схема, которая может быть дополнена и конкретизирована для каждого данного больного благодаря опыту и умению врача.

Особенности медикаментозной терапии

При проведении фармакотерапии неврозов наблюдаются некоторые специфические особенности, которые должен учитывать терапевт.

1. Больные неврозами относятся к медикаментозному лечению по-разному. Часть больных считают прописываемые лекарства как что-то необходимое и полезное. Самый факт начала медикаментозного лечения вселяет в них уверенность, что их заболевание мало отличается от других телесных заболеваний, которые излечиваются химическими и биологическими препаратами. Таких больных покидает чувство, что окружающие якобы относятся к их жалобам с пренебрежением, недоверием, а нередко с насмешкой. Другая столь же значительная часть больных неврозами проявляет явное недоверие к медикаментозному лечению, словно они убеждены в невозможности устранить их психическое заболевание с помощью медикаментов. Разумеется, такая настроенность уменьшает чистый фармакогенный эффект, что вызывает необходимость проведения психотерапии.

2. Эффективность медикамента, как правило, зависит от эмоционального контакта, который существует между больным и врачом. В те периоды, когда больной относится с искренним доверием к врачу, результат применения медикамента значительно выше и, наоборот, когда больной ущемлен, разочарован результатами лечения, терапевтический эффект медикаментов уменьшается. В мире переживаний больного лечебный эффект медикамента тесно связан с его представлением о роли врача: об этом можно судить по так называемому плацебо-эффекту, который особенно ярко обнаруживается у больных неврозами. Наши наблюдения подтвердили уже установленную зависимость: аффективная связь между больным и врачом — гарантия высокого лечебного результата (Ив. Темков и сотр.).

3. В процессе лечения ярко выступает другая особенность больных неврозами: испытав облегчение от лекарства, они нередко так привыкают к таблеткам или драже, что прием лекарств становится для них спасительной необходимостью. Прием таблетки, в особенности при ипохондрических состояниях и неврозах страха, придает больным чувство уверенности, а отсутствие лекарства повергает их в состояние растерянности. Речь здесь идет не о наркоманическом привыкании к тому или иному медикаменту, обусловленному более глубокими причинами, а о психическом[1] механизме, выражающемся в поисках привычной внешней опоры. Отсутствие такой опоры переживается больным как ощущение беспомощности и страха. Психофармакологические медикаменты действительно освобождают больных от потребности в постоянном общении с другим человеком — общении, ощущаемом ими как своеобразная подчиненность. Наоборот, прием таблетки возвращает больному утерянное чувство психического равновесия, уверенность в себе и внутреннюю свободу. Здесь, однако, возникает одна из отрицательных сторон медикаментозного лечения: из средства для сохранения душевной устойчивости, уверенности в себе медикамент превращается не только в необходимый костыль, но и во властителя, быть рабом которого так же тяжело, как и быть рабом самой болезни. Отсюда до наркоманического привыкания — один шаг.

4. Медикаментозное лечение неврозов сталкивает нас с другой, хотя и редкой, особенностью, наблюдающейся при лечении психозов. Эта особенность относится к феномену так называемой исчерпанности медикаментозного эффекта. Наблюдения многих врачей, в том числе и наших, показывают, что любой новый препарат вначале обнаруживает максимальную эффективность, которая с течением времени, как правило, постепенно уменьшается. Хорошо известно, какой большой успех имел среди больных неврозами препарат гидроксизин (атаракс) после его появления. Однако спустя год — другой его терапевтическая эффективность начала уменьшаться, ее «унаследовали» препараты бензодиазепинов (либриум и др.). В то же время у больного неврозом, имеющего обычно длительный «стаж лечения» и богатый опыт употребления психотропных медикаментов, наступает временное улучшение после приема препаратов, назначенных новым врачом. К сожалению, и этот эффект зачастую довольно быстро исчезает.

Эти почти систематические наблюдения достаточно достоверны. Вряд ли данные этих наблюдений можно приписать только энтузиазму врача или рекламе фирмы. Высокая лечебная эффективность того или иного медикамента, после того как больного начинает лечить новый врач, к которому он относится с доверием и ожидает излечения, определяется в большой степени эмоциональной настроенностью больного и прописанным этим врачом лекарством; исчерпанность эффекта можно объяснить также постепенным ослаблением контакта между больным и врачом, разочарованием в связи с медленным темпом излечения и т. д. И все же вряд ли все механизмы этого интересного и важного для практики явления можно объяснить причинами чисто психогенного характера. Возможно, здесь играет роль угасание быстро выработанного условного рефлекса. Если учесть частоту феномена исчерпанности, станет ясно, что стремление к поиску новых средств в этом смысле оправдано. Опытный терапевт должен улавливать наступление феномена исчерпанности и вовремя заменить лекарство [2].

[1] Точнее — психологическом механизме. *Прим. ред.*

[2] Этот феномен угасания терапевтического эффекта после длительного применения одного и того же психотропного средства описан нами под названием «адаптация к психофармакологическим средствам». *Прим. ред.*

5. У некоторых больных нередко наблюдается своеобразная «жадность» к лекарствам. Нетерпение больных скорее добиться желаемых результатов толкает их к неумеренному поглощению препаратов в дозах более высоких, чем ему назначено. Опасность здесь очевидна, и врач должен предусмотреть ее. О таких пациентах можно подумать, что они хотят покончить жизнь самоубийством, а это создает неправильное представление о них.

Поддерживающая фармакотерапия

Применение систематического психофармакотерапевтического курса при лечении неврозов не означает прекращения других лечебных мер. Здесь, как и при психозах, с полным основанием можно говорить о поддерживающей терапии, которая включает комплекс методов. Мы затронем лишь отдельные моменты, касающиеся проведения поддерживающей психо- и фармакотерапии.

Положительные стороны поддерживающего лечения медикаментами сводятся к укреплению наиболее важных физиологических функций: сна, аппетита, настроения, а также владению эмоциональными реакциями вплоть до предотвращения рецидивов и трудно устранимых симптомов заболевания. С психологической точки зрения, как говорилось выше, прием препаратов укрепляет у больных чувство уверенности и убеждает их в наличии внешней опоры. Помимо этого, поддерживающая психофармакотерапия способствует сохранению контакта больного с врачом, хотя контакт этот осуществляется с большими интервалами. Следует рассеивать у больных чрезмерные опасения по поводу длительного приема лекарств. Применение транквилизаторов в средних дозах в течение нескольких месяцев не таит опасности.

Отрицательные стороны поддерживающей терапии имеют две особенности. Первая из них — усиление чувства глубокой зависимости от медикамента, а значит, и от врача, вторая — длительный прием лекарства фиксирует внимание больного на болезни, усиливает его склонность к постоянному самонаблюдению, а это может привести его к убеждению, что он — хроник. Данное обстоятельство мешает больному направить свою активность на трудовую деятельность, а именно труд должен способствовать восстановлению хорошего самочувствия и тем самым вселить в больного надежду на окончательное выздоровление.

Конечная цель любой терапии при неврозах, включая и поддерживающую, — дать возможность больному обрести внутреннее равновесие, встать на ноги. Дозировка лекарств на этом этапе лечения должна быть близка к минимальной. Вполне целесообразно использовать и плацебо-формы.

Важен момент прекращения терапии. Лучше всего закончить лечение в период внутренней стабилизации больного и одновременно при наличии благоприятных внешних факторов: радостных событий, летнего отдыха, длительного отрыва от затормаживающих ситуаций.

В заключение нужно провести аналогию со старым правилом, относящимся к лечению шизофрении. Если для больного шизофренией длительная госпитализация — факт, мешающий ресоциализации, то чрезмерная длительность терапии может стать для больных неврозом помехой на пути к выздоровлению.

Фармакогенная помощь при отдельных психотерапевтических методах

Сочетание психотерапии и психотропных медикаментов открывает возможность для увеличения действенности отдельных психотерапевтических методов посредством «специфического» влияния на психические функции.

Проведение суггестии и гипноза в значительной мере облегчается применением почти всех гипноседативных средств — барбитуратов, уреидов, транквилизаторов, а также нейролептиков с широким спектром действия благодаря их затормаживающему и расслабляющему влиянию.

Применение минимальных доз тимолептиков помогает проведению методов психокатарзиса — репродукции, декапсуляции, гипноанализа и катарзиса. Тимолептики, возможно, действуют успокаивающе и расслабляюще, так же как это наблюдается у здоровых людей и больных неврозом. Здесь стоит вспомнить опыт Атанасова (см. Е. М. Шаранков и сотр.), установившего, что «седативные средства снижают возбудимость и приближают очаг к состоянию оптимального возбуждения, восстанавливая этим подвижность, тем самым восстанавливается последовательность переживаний, приводящая к репродукции психической травмы». Тот же автор наблюдал и обратное явление: лекарства возбуждающего действия (кофеин, эфедрин) усиливают состояние расслабленности, способствуя этим уменьшению связи между переживаниями.

При проведении рациональной психотерапии применение транквилизаторов и «вегетативных гармонизаторов» вызывает у больного больше доверия к врачу, что достигается постепенным снятием симптомов или смягчением некоторых из них, приносящих дополнительные страдания больному: внутреннее напряжение, сенестопастические ощущения, колебание вегетативных функций. Те же указания имеют значение и при освобождающей терапии (Н. Шипковенски).

Наибольшее применение находят психофармакологические средства при наркоанализе и психолизе. Психолиз — психотерапевтический метод, при проведении которого психодизлептики используются как вспомогательное средство для лечения неврозов. Основные показания к применению психолиза, согласно Leuner, следующие: некоторые формы психопатий, понимаемые с точки зрения глубинной психологии как характерологические неврозы, невротическое развитие личности, приводящее к хроническому алкоголизму, перверзии. Границы лечебных показаний нельзя считать окончательно определенными, так как метод этот нов и спорен с разных точек зрения. Теоретические предпосылки его относятся к психоаналитическим. Предполагается, что, не вызвав искусственного психоза у больного, трудно привести его в такое состояние, когда вытесненные и полузабытые сильные и аффективные переживания будут выведены в поле сознания. Считается, что происходит известный регресс патогенных переживаний раннего детства, включение которых в «нормальную актуальную деятельность» облегчается. Серьезным основанием для применение этой терапии является сокращение срока лечения.

Психолиз проводят в клинической обстановке (особенно вначале); при этом необходим подготовленный персонал и достаточный уровень интеллектуального развития больного. Пациент должен быть осведомлен о действии психодизлептиков, поскольку это вызывается соображениями лечебного характера. Применяют ЛСД-25 40—100 γ или псилоцибин 6—15 мг (утром перорально). Действие препарата продолжается

в среднем 6—7 часов. При появлении нарушений психотического характера тотчас вводят хлорпромазин (50 мг внутривенно).

При проведении психолиза возможны следующие осложнения: 1) депрессивные реакции, 2) агрессивные взрывы сдерживаемой до того аффективности, 3) параноидные реакции. Опасность возникновения эндогенного психоза при соответствующем предрасположении не подтверждается клиническим опытом, 4) поздние реакции — двигательная сверхактивность или напряженный страх.

Несмотря на то что имеет место злоупотребление психодизлептиками, особенно в США, при правильном проведении психолиза нет серьезной опасности наркоманического привыкания. Поражения паренхиматозных органов не описаны. Противопоказания к применению психолиза: большинство неврозов истерического характера, наличие у больных инфантильно-истерических черт[1].

Наркоанализ является методом, родственным психолизу. Метод этот осуществляется посредством внутривенного введения быстродействующих барбитуратов. Полусонное состояние больного используется для проведения «более свободной» беседы с ним. Предполагается, что в этом состоянии аффективная связь между больным и врачом усиливается, а повышенное доверие больного к терапевту помогает более легкому осознанию пациентом патогенных взаимоотношений, а следовательно, и отреагированию. Разумеется, этот метод является лишь вспомогательным при проведении полного психотерапевтического курса.

Амфетаминовый шок также является вспомогательным методом. Внутривенное введение амфетамина (10—40 мг) вызывает бурные аффективные реакции, которые способствуют психотерапевтическому отреагированию.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХОПАТИЙ

На основных проблемах, связанных с психопатиями (этиология, патогенез, клиника и т. д.), мы здесь останавливаться не будем. Психиатрам известна сложность этих вопросов и большое разнообразие мнений по поводу них. Наша задача — подчеркнуть, что больные психопатиями являются анормальными личностями, у которых на передний план выступают болезненные изменения в характериологической сфере. Именно ввиду выраженных особенностей характера психопатические личности не всегда в состоянии ужиться в семейной и социальной среде и обычно создают себе и окружающим лишние тревоги, напряжение, конфликты, включая и болезненные психотические реакции. Как подчеркивает Schneider, больные психопатиями либо сами страдают из-за своей анормальности, либо от этой анормальности страдает общество.

Что касается медикаментозного воздействия на отдельные особенности психопатической личности, следует иметь в виду ряд основных положений из клиники психопатий.

Так, характерологические черты в структуре психопатий являются постоянными для данной ее формы. Структура эта определяет ее фон и, видимо, по природе своей не подлежит лекарственному воздействию. К таким психопатическим особенностям относятся: бедность эмоций, слабость (дефект) морально-этических качеств, слабость (недостаточность) волевой активности. Когда у данной психопатической личности эти особенности налицо, следует учесть, что они, как и непродуктивные симптомы психозов, не поддаются медикаментозному воздействию. Корригирование этих особенностей в первую очередь — задача социотерапии и педагогики.

[1] В СССР этот метод не применяется ввиду его теоретической неприемлемости и практической опасности привыкания к психотомиметическим средствам. В литературе нет убедительных данных о его преимуществах перед обычными методами.

Некоторые психические реакции и формы психопатий в ряде конкретных случаев доступны психотропному влиянию. Это относится в значительной мере к психопатам возбудимого типа, склонным к вспышкам гнева или к длительным дисфорическим реакциям. Систематическое применение транквилизаторов в достаточно высоких дозах — хлордиазепоксид (либриум), диазепам (валиум), оказепам (пракситен) и др.— может привести к известной «нормализации» реактивности пациента на какой-то период, но, разумеется, не следует рассчитывать на устранение этих личностных особенностей. На таком психофармакологическом фоне оказываются более результативными и психотерапевтические воздействия. Известно, что больные психопатиями склонны к психогенным реакциям (неврозы, психогенные психозы) по поводу менее существенных моментов, чем здоровые и зрелые личности.

Очень часто у таких больных с преобладанием дистимических, сензитивных или ананкастных черт при известной ситуации можно предотвратить заболевание, если своевременно блокировать психофармакологическими средствами (транквилизаторы, антидепрессанты) аффекты страха или дистимические реакции. Психотропное воздействие значительно эффективнее у возбудимых, аффективно-раздражительных больных психопатиями. В этих случаях рекомендуется хлордиазепоксид (либриум) или оказепам (пракситен) в дозе 30—40 мг, мепробамат — от 800 до 1000 мг в день и др. Хороший результат дают нейролептики в небольших дозах: левомепромазин — от 10 до 15 мг, тиоридазин (мелерил) — от 30 до 40 мг, хлорпротиксен — от 50 до 60 мг и т. д. Если вспышки гнева сильны и больной неудержим, назначают высокие дозы нейролептиков затормаживающего действия: хлорпромазин — 50 мг внутримышечно несколько раз, клопентиксол — от 30 до 150 мг с диазепамом (валиум) от 10 до 20 мг внутримышечно[1].

Представляет интерес вопрос о том, нужно ли рекомендовать психопатическим личностям принимать психотропные препараты без врачебной консультации. В некоторых случаях мы считаем это целесообразным. Больной сам чувствует возникающее у него раздражение, гнев или страхи; если тот или иной препарат уже приносил ему улучшение, он может сам принять соответствующую дозу и успокоиться. Разумеется, психопатической личности не следует с самого начала приучаться к постановке самому себе диагноза и самолечению.

Неврозы или другие психогенные реакции у больных психопатиями протекают более протрагированно и, как правило, в более тяжелой форме, поскольку к невротическим синдромам присоединяются и психопатические особенности личности. Лечение психогенных реакций у больных психопатиями такое же, как и при других неврозах.

Вообще терапия психопатий психотропными средствами создает более благоприятный фон, на котором можно эффективнее проводить основные действенные меры при этих психических расстройствах: воспитательные, социо- и психотерапевтические.

[1] В последнее время для лечения психопатий и психопатоподобных состояний с успехом применяется проперциазин (неулептил). *Прим. ред.*

В Болгарии наркомании не имеют столь широкого распространения, как в других странах. Это, однако, не означает, что болгарские врачи и специалисты не должны быть достаточно ориентированы в лечении таких больных. Особенно важно лечение лекарственных наркоманий.

Комитет экспертов по лекарственным средствам[1], вызывающим наркоманию, рекомендует заменить термин «наркомания» понятием «зависимость»; это вносит бóльшую ясность в сущность заболевания и делает излишним многочисленные термины, употребляющиеся доныне, а именно «наркомания», «пристрастие», «привыкание», «злоупотребление» и т. д.

Под понятием «зависимость от препарата» следует понимать состояние, возникающее вследствие периодического или постоянного приема лекарств, вызывающих наркоманию. Ряд препаратов, действующих как стимуляторы или как седативные, способны вызывать у некоторых лиц состояние психической зависимости: для получения удовольствия или для облегчения физического состояния больному необходимо периодически или постоянно прибегать к приему этих медикаментов.

Многие из этих средств могут вызывать состояние физической зависимости, которое выражается в развитии тяжелых нарушений при прекращении употребления препарата или нейтрализации его действия каким-нибудь специфическим антагонистом. Расстройства эти (так называемый абстинентный синдром) характеризуются соматическими и психическими проявлениями, более или менее специфическими для каждого типа вещества. Введение лекарства, обусловливающего зависимость, как и другого сходного с ним в фармакологическом отношении медикамента, облегчает состояние больного, снимая абстиненцию.

Лекарственные средства, вызывающие такую зависимость:

1) наркотики;
2) анальгетики;
3) гипнотики;
4) психостимуляторы.

Токсикоманом (наркоманом) можно считать человека, если его состояние, как подчеркивает Staehelin, отвечает критериям, сформулированным Всемирной организацией здравоохранения.

1. Больной находится в состоянии периодической или хронической интоксикации, представляющей опасность для него и для окружающих.

2. В связи с все увеличивающейся толерантностью больной обнаруживает склонность к наращиванию дозы лекарства.

3. Больной проявляет сильное или неудержимое влечение к препарату.

4. Больной не в состоянии отказаться от дальнейшего приема лекарства.

5. Человек становится психически, а часто и физически настолько зависимым от лекарственного вещества и его действия, что внезапный отказ от медикамента приводит его в состояние физической и психической порабощенности.

Причинные факторы наркомании обусловлены особенностями токсического вещества (медикамента), личностными качествами и условиями социальной среды. Подробнее на этих сторонах зависимости от препарата мы останавливаемся при рассмотрении этиологии и патогенеза хронического алкоголизма.

Здесь мы вкратце подчеркнем, что в основе любого пристрастия, как отмечает Staehelin, лежит потребность (которая в конце концов становится неудержимой) изменить настроение в сторону успокоения и приятной расслабленности, рассеяться и отвлечься, повысить работоспособность и жизненный тонус, снять боли, привести себя в состояние опьянения или легкого забытья.

Известно, что к наркомании более склонны психопаты, чем здоровые люди, невротики и психически больные. Ряд исследователей ставят задачей определить взаимосвязи между характерологическими особенностями и наркоманией. Kielholz утверждает, что среди наркоманов, злоупотребляющих усыпляющими средствами (морфин и морфиноподобные препараты), преобладают лица с повышенной чувствительностью, ищущие внешнего признания своей значительности, склонные к дисфорическим колебаниям настроения, вегетативно-дистоническим лептозомам. Лицам, у которых наблюдается пристрастие к снотворным средствам, свойственны пассивность, мягкость, эмоциональная лабильность, депрессивная реактивность.

Целостное лечение наркоманий — задача психотерапии и специальных учреждений, поэтому мы останавливаться на этом вопросе не будем.

Нужно иметь в виду, что лишение больного препарата, к которому он привык, еще нельзя считать лечением, а лишь началом его. За этим, как правило, следует переход к длительной, хорошо обдуманной программе лечения и реабилитации, которая должна помочь больному избавиться от необходимости искать облегчения в наркотиках.

Особое значение имеет психо- и социотерапия, направленные на укрепление воли больного, улучшение его самочувствия, а также на расширение его контактов, социальное устройство и повышение работоспособности. Профилактика наркоманий, к сожалению, осложняется тем, что многие препараты, которые свободно продаются, содержат вещества, вызывающие привыкание.

Конкретные методы для осуществления этих задач описаны в известных руководствах по терапии психических заболеваний. В рамках данного труда достаточно указать, какое место занимают психотропные средства в современном лечении наркоманий.

1. На начальном этапе лечения наркоманий психофармакологическими средствами большое значение имеет устранение некоторых явлений абстиненции (напряжение, беспокойство, аффекты страха, депрессивное и дисфорическое настроение, повышенная возбудимость, вспышки гнева).

В этих целях рекомендуется применение нейролептиков, обладающих затормаживающим действием, так называемых основных нейролептиков; в отличие от некоторых транквилизаторов (мепробамат) они не вызывают привыкания. Многие авторы отмечают, что внезапное прекращение приема мепробамата (после применения высоких доз) вызывает явления абстиненции. С успехом применяются: хлорпротиксен, левомепромазин (2 раза по 0,25 мг или в более высоких дозах). В связи с опасностью возникновения коллапса нужно следить за уровнем артериального давления[1].

2. Необходимо обратить особое внимание на улучшение сна, который часто бывает нарушен не только в период абстиненции, но и в дальнейшем ходе лечения. Хорошо влияют те психофармакологические

[1] WHO—Expert Committee on Addiction-Producing Drugs (1964) Wld Hlth Org., Techn. Rep. Ser., 273; 9; WHO — Expert committee on Mental Health (1967). Fourteenth Report: Services for the prevention and treatment of dependence of alcohol and other drugs, Geneva (Wld Hlth Org. Techn. Rep. Ser., 303).

[1] Кроме того, следует учитывать несовместимость нейролептиков с наркотическими средствами. Поэтому лучше пользоваться транквилизаторами, особенно хлордиазеноксидом (элениум) и диазепамом (седуксен). *Прим. ред.*

средства, которые действуют не столько как снотворные, сколько как средства, подготавливающие организм ко сну, например хлориазепоксид — от 30 до 40 мг (после обеда и вечером). Препарат могадон (эуноктин, радедорм) имеет также прямое снотворное действие.

3. Период после лечения, когда достигнут терапевтический эффект, особенно важен: больные, уже отказавшиеся от любимого наркотика, крайне эмоционально лабильны, поэтому даже легкие психические напряжения могут вызывать у них реактивные состояния и снова толкнуть к злоупотреблению медикаментом или алкоголем. Следовательно, необходима умелая поддерживающая терапия нейролептиками (хлорпромазин, хлорпротиксен, тиоридазин, диксиразин и др.) в сравнительно малых (атарактических) дозах[1]. Однако нужны систематический контроль врача, организованная и настойчивая поддерживающая психотерапия и активное включение выздоровевшего в семейную и трудовую среду.

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

В главе «Введение в клиническую психофармакологию» изложен ряд положений, которые надо иметь в виду, когда речь идет о применении психофармакологических средств у детей. В данной главе дается набросок лечебного плана фармакотерапии при некоторых наиболее важных психических расстройствах в детском возрасте.

Эндогенные психозы

Психозы эти в детском возрасте действительно встречаются реже, но подход к ним в отношении лечебного воздействия тот же, что и в зрелом возрасте.

При шизофрении, как правило, рекомендуются нейролептики более мягкого действия (промазин, тиоридазин) или нейролептики, обладающие выраженным антипсихотическим эффектом (тиопроперазин, флуфеназин и др.[2]), но в сравнительно умеренных дозах. В течение всего периода лечения нужно проводить полноценную психо- и социотерапию; здесь ее значение особенно велико: в этом возрасте оформляются основные черты личности, а психоз нарушает коренное психическое развитие.

Депрессивные и маниакальные состояния хорошо поддаются воздействию соответствующих психотропных медикаментов. Здесь необходима осторожность в дозировке лекарств во избежание тяжелых побочных явлений, а главное, чтобы не изменить течение психоза в сторону альтернирующего развития. В таких случаях необходимо своевременно дополнить антидепрессивное лечение нейролептиками, особенно если намечается тенденция к смене депрессивной фазы маниакальной и наоборот.

Фармакотерапия эпилепсии и место психофармакологических средств в терапевтическом плане подчинены тем же правилам, что и в зрелом возрасте. Отметим хороший лечебный эффект проперициазина (неулептил) в дозе 10—20 мг при эпилептической деградации личности; препарат этот, уменьшая возбудимость и повышая общительность детей,

[1] Еще более целесообразно применение транквилизаторов (диазепам). *Прим. ред.*

[2] Эти препараты, дающие обилие экстрапирамидных расстройств, должны применяться сугубо осторожно (малые дозы, прикрытые корректорами). Наиболее показан в этих случаях трифлуоперазин (трифтазин). *Прим. ред.*

благоприятствует осуществлению психотерапевтических, педагогических и социальных мер. Важное место в терапии детской эпилепсии занимает карбамазепин (тегретол), в дозах 100—300 мг в день; помимо антиэпилептического действия (преимущественно при малых припадках и и психомоторных припадках), он дает и психотропный эффект, дети становятся более оживленными, общительными и менее трудными в больничной обстановке.

Неврозы и другие психогенные реакции

При лечении неврозов в детском возрасте нужно рассчитывать главным образом на психотерапию и педагогические меры. Психофармакологические средства следует применять как можно реже и в наименьших дозах. Вопрос о влиянии психотропных средств на психическое развитие детей недостаточно изучен, поэтому нужно иметь в виду положения некоторых авторов (Taeschler, Loew), подчеркивающих, что «высокие субтоксические дозы несомненно вызывают нарушения развития».

При переживаниях страха (например, pavor nocturnus), раздражительности и особенно при тревоге благоприятное действие оказывают бензодиазепины — хлордиазепоксид (10—15 мг в день), диазепам (5—10 мг в день). Мы убедились, что эти медикаменты дают хорошие результаты при навязчивостях на фоне невроза.

Заслуживают внимания опыты Д. Даскалова и сотр., когда в комплексную терапию заикания (логоневрозов), помимо корригирующих упражнений, психотерапии, физкультуры и логоритмики, широко включаются психотропные средства (нейролептики, антидепрессанты или транквилизаторы). Эти авторы исходят из тех соображений, что в клинической картине заикания на передний план выступают проявления страха и тревожной напряженности, обнаруживающиеся преимущественно при попытках речевых коммуникаций или в процессе реализации их. Ведущий синдром сопровождается некоторыми другими невротическими и нейровегетативными симптомами, которые блокируются психофармакологическими средствами, что создает благоприятные условия для применения лечебного комплекса, корригирующего заикание.

Олигофрения

Олигофрения до сих пор остается сложной проблемой в психиатрии; она получила известное развитие благодаря внедрению психотропной терапии. Лечение этого заболевания имеет несколько основных аспектов.

1. Лечебные меры для воздействия на резкие отклонения в поведении (характерологические изменения, анормальные реакции вследствие неправильного осмысливания или толкования действий окружающих).

2. Лечение истинных психотических реакций психогенного и процессуального генеза, возникающих на олигофреническом фоне.

3. Корригирование интеллектуальной недостаточности и стимулирование интеллектуального развития больных олигофренией.

При терапевтическом корригировании характериологически обусловленных расстройств поведения целесообразно разграничить олигофрению на эретическую и торпидную формы. Эти две основные характеристики темпераментов определяют выбор соответствующего медикамента.

Эретическая форма олигофрении. Собран большой материал о применении хлорпромазина при этой разновидности олигофрении: у детей прекращаются или смягчаются агрессивно-разрушительные склонности, появляется большая самостоятельность, они начинают заботиться о своем туалете, улучшается аппетит и сон, дети более доступны педагогическому воздействию и более послушны. Хлорпромазин применяют в дозах от 50 до 500 мг в день. При двигательном беспокойстве весьма эффективен прохлорперазин (до 150 мг в день), трифлуоперазин (30—60 мг) и тиопроперазин (5—30 мг в день)[1]. Левомепромазин вызывает неприятные побочные явления, поэтому он используется главным образом при глубоком слабоумии. К действию этих препаратов близок резерпин. Галоперидол в постепенно возрастающих дозах подавляет агрессивные проявления, но вызывает тяжелые побочные экстрапирамидные симптомы. Подчеркивается, что элективное действие пропериациазина (неулептил) на характерологические и поведенческие нарушения делает его особенно пригодным в детской психиатрической практике, где преобладает контингент больных, которым свойственны подобные отклонения. У нас М. Гълъбова и М. Ачкова установили, что уже в первые дни применения пропериациазина у детей, больных олигофренией (в дозе 6—10—15 мг), наблюдается затихание двигательного возбуждения и импульсивной агрессивности. Дети становятся спокойнее и более доступны для лечения методами психо- и трудотерапии.

Lutz получил хорошие результаты, применяя тиоридазин у тяжелых имбецилов и идиотов. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда также дают хороший результат.

Разумеется, основной тенденцией при терапии олигофрении остаются педагогические меры, психо- и социотерапия, а медикаментозное воздействие создает лишь благоприятный фон.

Торпидная форма олигофрении. При этой форме олигофрении положительное действие оказывает применение антидепрессанта ниамида в дозах до 100 мг[2] в день в течение месяца. Подавленность, апатия, утомляемость, безынициативность сменяются оживленностью, общительностью, активностью, инициативностью, спонтанностью, большей сосредоточенностью внимания. Известно, что при болезни Дауна назначение ниамида дало самые хорошие результаты. Такой же эффект получен при лечении торпидной формы олигофрении изокарбоксозидом в дозе 10—30 мг в день в течение 6 месяцев. Для повышения активности используют центрофеноксин (400—600 мг), но он вызывает побочные явления—повышение сексуальности и усиление стереотипий. Как стимулирующее и активизирующее средство назначают пириотиоксин (энцефабол) в дозе 300—400 мг в день.

Степень недоразвитости интеллекта обусловливает определенные особенности психофармакотерапии олигофрении.

В отношении дебилов основная задача — облегчить включение их в обычную трудовую жизнь. Требования, которые для нормального человека не представляют сложности, оказываются для дебилов сверхсильными раздражителями, которые вызывают у них неадекватные эмоциональные реакции. Здесь в соответствии с характером реакций применяют транквилизаторы, нейролептики и седативные средства в таких же схемах и дозировках, как и при соответствующих заболеваниях у людей с обычными умственными способностями. При имбецильности усилия врача должны быть направлены преимущественно на сопутствующие тяжелые характерологические отклонения. Раздражительность снимается применением хлорпромазина, левомепромазина (300—500 мг в день)[1] или тиопроперазина и галоперидола. Быстрая утомляемость этих больных усиливается ввиду седативного компонента лекарств. Есть данные о том, что при слабоумии, сопровождающемся агрессивностью, стимуляторы — метилфенидат, центрофеноксин — оказывают лучшее действие, чем успокаивающие медикаменты. Идиоты эретического типа крайне трудны для специальных лечебных учреждений. Необходим настойчивый поиск оптимальной комбинации седативных средств ввиду невозможности иного воздействия на этих больных.

Психозы при олигофрении. Особенно часты психогенные психозы, имеющие элементарный характер, сопровождающиеся сильными аффектами страха и двигательным беспокойством. Эндогенные психозы на почве олигофрении также имеют своеобразное течение. Так, дифференциальный диагноз между шизофренией и эндогенной депрессией нередко труден ввиду недостаточно оформленной психотической продукции. Нелегко, впрочем, и отграничить затяжную невротическую реакцию от настоящего психоза.

Правила лечения психотропными средствами и дозировка те же, что и при психозах, развивающихся у преморбидно здоровых людей.

Антиолигофренная терапия. До настоящего времени не установлены эффективные методы медикаментозного влияния на интеллектуальную недостаточность у больных олигофренией. Разработанные методы лечения не вызывают, однако, уверенности в том, что они дают существенные результаты.

А. Глютаминовая кислота: в последние годы при олигофрении часто используют глютаминовую кислоту. Участие последней в обмене белков и углеводов служит теоретическим обоснованием к ее применению. Глютаминовая кислота, связывая аммиак, дезинтоксицирует его. Это единственная кислота, которая усиленно потребляется головным мозгом при окислительных процессах; она помогает накапливанию и наиболее экономному расходу углеводов. Препарат этот применяют в виде порошков. До двух — трехлетнего возраста доза составляет 1—1,5 г в день, в дошкольном и начальном школьном — 1,5—2 г, а в старшем школьном и юношеском возрасте — 2—3 г в день[2]. После приема и перед едой следует промывать рот 1% раствором питьевой соды для профилактики кариеса. Необходим контроль крови (анемия) и мочи (белок).

Б. Метод К. Kundratitz на основании нашего опыта не дает ощутимых результатов и в последнее время мы от него отказались. Все же о нем нужно знать, так как по настоянию родителей психиатру приходится иногда его применять, несмотря на малую вероятность успеха. Используют следующие комплексы:

---

[1] В практике лечения этих состояний в нашей стране предпочитают употреблять хлорпромазин, левомепромазин и особенно галоперидол с осторожным повышением доз и в сочетании с хлорпромазином или левомепромазином. *Прим. ред.*

[2] Учитывая возможность возникновения двигательной расторможенности, указанная доза является максимальной для детей 8—12 лет. Обычно применяются дозы 50—75 мг в день. Целесообразно комбинирование с хлорпромазином или левоменкомазином. *Прим. ред.*

[1] Советские психиатры предпочитают хлорпромазин и левомепромазин, причем доза последнего в 3—4 раза меньше указанной. *Прим. ред.*

[2] Глютаминовая кислота в пре- и пубертатном возрасте должна применяться с осторожностью, так как приводит к ускоренному половому созреванию. *Прим. ред.*

1) глютаминовая кислота (Neuroglutamin). Грудным детям назначают 1—2 г, несколько позднее — 3—4 г, маленьким детям — 5—10 г, более старшим — 10—20 г в день;

2) церебролизин — мозговой гидролизат, содержащий 28 аминокислот. Вводят подкожно или внутримышечно, всего 30—40 иньекций ежедневно или через день в течение 2—3 месяцев;

3) plazenta — два раза в неделю в течение 6—8 недель, допускаются интервалы;

4) витамины B_1, B_6, B-комплекс и B_{12}. Витамин B_6 разрушает глютаминовую кислоту до гамма-аминомасляной кислоты, являющейся действенной; B_1 и B_6 — от 50 до 300 мг per os или подкожно; B-комплекс — 4 таблетки или 1—2 ампулы; B_{12} — от 300 до 1000 γ;

5) маляриотерапию применяют у детей старше 3 лет. Инокулируют 5—10 г малярийной крови. Всего 8—12 приступов. Приступы купируют хинином. Переносится хорошо.

B. Метод Haubold: речь идет о методе, который нацелен на дозревание личности («Nachreifungsbehandlung»). Назначают глютаминовую кислоту, витамины (A, E, B-комплекс), минеральные соли (микроэлементы) и (осторожно) гормоны — тиреоидин плюс гипофизарные препараты.

Психопатии, характеропатии и др.

В детской психиатрической практике преобладают больные с характерологическими и поведенческими расстройствами. Поставить диагноз в этих случаях не всегда легко: нужно установить, связаны ли эти отклонения с психопатией, погрешностями воспитания или с ранним церебральным поражением. Хотя диагноз — психопатия — трудно поставить в детском возрасте, несомненно, что психопатическую структуру личности можно определить еще в раннем детстве. Таким детям в зависимости от преобладания возбуждения, эретичности, негативизма, дромомании и т. п. назначают психотропные средства. Хорошо действует левомепромазин (25—30 мг), который эффективно подавляет возбуждение и активность. Хр. Христозов и сотр. рекомендуют хлорпромазин (75—100 мг в день). При сильном возбуждении хороший лечебный результат дают транквилизаторы — диазепам (валиум) в дозе 10—15 мг в день.

Важной проблемой в детской психиатрии являются характеропатии, сопровождающиеся психопатоподобными изменениями поведения, которые трудно поддаются воздействию. Кроме хлорпромазина, левомепромазина и др., в последнее время особенно рекомендуют проперициазин (неулептил) в дозе 5—18 мг в день.

Когда речь идет об успокаивающем действии психофармакологических средств на детей, необходимо быть всегда осторожным и не спешить с их назначением. Первостепенная задача психиатра и педагога — успокоить ребенка психотерапевтическими и педагогическими мерами. Нужно знать, что показания к применению психотропных средств у детей с отклонениями в психике относительны. Психиатры, которые по просьбе родителей тотчас назначают детям психофармакологические средства, совершают ошибку. Верно, что «трудные дети» — серьезная семейная проблема, но, как подчеркивает Lutz, не следует детей «укрощать» химическими средствами. Педагогические и социотерапевтические меры и здесь остаются ведущими.

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ГЕРОНТОПСИХИАТРИЯ

В современной психиатрии наиболее актуальными проблемами за последние годы бесспорно стали вопросы геронтопсихиатрии. Известно, что с увеличением продолжительности человеческой жизни, значительно возрастает психическая заболеваемость в позднем возрасте. Статистика показывает, что рост заболеваемости намного опережает рост населения пожилого возраста. Так, В. М. Банщиков подчеркивает, что если с 1939 г. до настоящего времени в западных странах население в возрасте старше 60 лет увеличилось на 20—25%, то за это время психическая заболеваемость в той же возрастной группе возросла на 50—58%. Это показывает, что, кроме возрастного момента, существует ряд других факторов, обусловливающих возникновение психических расстройств в позднем возрасте.

Нужно признать, что ни в одной области психиатрической терапии комплексность лечебных мер (общесоматические, реабилитация, психотерапия, фармакотерапия и т. п.) не играет такой большой роли, как при лечении психозов у старых людей.

Становится все яснее, что подавляющая часть преходящих психотических и неврозоподобных синдромов у людей пожилого возраста обусловлена нарушением мозгового кровообращения. Не без основания в подобных случаях говорят о сосудисто-мозговой декомпенсации — наиболее существенном патогенетическом звене, в котором кровообращение в артериолах недостаточно. Кроме атеросклероза соответствующих сосудов, ведущую роль здесь играет и слабость сердечной мышцы. Наступает и высокая гиперкапния, ацидоз тканей и расширение артериол и капилляров. Первоочередная мера в этих случаях — применение строфантина (после введения периферических средств). Tschabitscher рекомендует свой стандартный метод: инфузия 500 мл плазмозаменителя для повышения артериального давления и своевременное введение 0,25 мг строфантина для усиления микроциркуляции в результате увеличения силы сердечной мышцы, для устранения же возможных артериальных спазмов — *гидергин* — Panthesin. В подобных случаях этот автор, как и Berner, рекомендует вводить на ночь одну — две ампулы морфина, который также является хорошим успокаивающим средством. Сходный эффект, по данным того же автора, дают инфузии дистрансурина в течение нескольких дней с последующим приемом.

При синдромах психомоторного беспокойства, спутанности сознания, агрессивности и враждебности — состояниях, которыми часто сопровождаются психические расстройства в старческом возрасте, — следует быстро перейти к назначению седативных средств.

Хотя Lemke рекомендует применение комбинации барбитуратов с нейролептиками, Pöldinger, как и большинство авторов, придерживается мнения, что барбитураты можно назначать только в исключительных случаях. Следовало бы отказаться также от назначения пожилым людям в качестве седативных средств опия, морфина и скополамина. Тот же автор указывает, что промазин (50—200 мг внутримышечно, особенно внутривенно) дает очень хороший седативный эффект. Если больной испытывает беспокойство в ночное время, Berner рекомендует назначать мепробамат, паральдегид или хлоргидрат. Когда беспокойство в ночное время колеблется с различной силой, по мнению того же автора, хорошее действие оказывает серия ночных инфузий с дистрансурином с последующим переходом к пероральному употреблению.

Представляют интерес наши наблюдения (рекомендуем их постоянно учитывать) над людьми старческого возраста, когда легкие стимуляторы, такие, как центрофеноксин (200—400 мг) или пиритиоксин (200—300 мг в день), оказывают благоприятное влияние на чувство тревоги в ночное время. Сходные данные опубликованы и Bender.

Очень хороший седативный эффект с одновременным снотворным действием дают некоторые бензодиазепиновые препараты, вводимые парентерально: например, хлордиазепоксид — от 10 до 20 мг внутримышечно или диазепам — от 5 до 10 мг внутримышечно.

Выраженным седативным и снотворным эффектом обладает также могадон. При употреблении нейролептиков — левомепромазина, хлорпротиксена и др. — необходимо пристально следить за уровнем артериального давления, понижение которого может еще более ухудшить кровоснабжение мозга. Cornu и сотр. рекомендуют в качестве хорошего анксиолитического и устраняющего внутреннее напряжение средства диксиразин (эзукос).

Мы считаем, что при психомоторном возбуждении и спутанности сознания в позднем возрасте применение нейролептиков, обладающих выраженным затормаживающим действием, нежелательно ввиду опасности возникновения осложнений: нарушения кровообращения и пневмонии. При состояниях возбуждения, спутанности сознания и т. п., особенно в ночное время, необходимо активное вмешательство: в первую очередь нужно принять меры для улучшения мозговой циркуляции, а при отсутствии успеха — тотчас применить успокаивающие средства.

Нарушения сна, часто наблюдающиеся в позднем возрасте, особенно выражены при психических расстройствах. Хорошо действуют: паральдегид (3—5 мг), мепробамат (400—800 мг), хлордиазепоксид и особенно бензодиазепиновый препарат эуноктин (5—10—20 мг), который следует принимать непосредственно перед отходом ко сну[1].

Депрессивно-боязливые синдромы хорошо поддаются воздействию фармакологических средств. При ажитированности особенно эффективен амитриптилин. По нашим данным, терапевтический эффект дает сочетание имипрамина с левомепромазином или с хлорпротиксеном[2]. Здесь, как и при всех сенильных психосиндромах, следует вводить строфантин. Нельзя, однако, не отметить, что при тяжелых депрессивных состояниях (синдромах) наиболее быстродействующим и эффективным средством остается электрошок. Опыт последних лет, обобщенный Ciompi, говорит о том, что при современной технике соматических противопоказаний к его применению не имеется. «Ни гипертония, ни измененная электрокардиограмма, ни наличие в анамнезе стенокардии или коронарного тромбоза не являются противопоказаниями к умелому проведению электросудорожного лечения с применением релаксантов и кратковременного наркоза».

При гипербулически-дисфорических синдромах, как и при маниакальноподобных синдромах с повышенной двигательной активностью, целесообразно применение высоких доз нейролептиков, обладающих затормаживающим эффектом. Хороший лечебный результат дают более сильные транквилизаторы (хлордиазепоксид, мепробамат и др.).

[1] Как показали исследования Н. Г. Теряевой, хороший эффект достигается применением минимальных доз левомепромазина (2—5 мг на ночь). *Прим. ред.*

[2] Этой комбинацией следует пользоваться с большей осторожностью (см. раздел о побочном действии и осложнениях).

При апатико-астенических синдромах, учитывая возможность сосудисто-мозговой обусловленности, в первую очередь необходимо назначение вазодилятаторов и лекарств, стимулирующих сердечную деятельность. Одновременно следует проверить действие психостимуляторов типа центрофеноксина и пиритиоксина (энцефабола), метилфенидата (центедрина) или амфетамина (осторожно)[1].

Раздражительность и аффективность крайне резистентны к фармакотерапевтическому воздействию. Основное здесь — улучшение гемодинамики. Birkmayer и Danielczyk рекомендуют также активировать процессы метаболизма. Единственным препаратом для этой цели до настоящего времени считают пиритиоксин, после длительного употребления которого отмечается улучшение психической деятельности, сна, что установлено и нами. Те же авторы подчеркивают, что применение имипрамина или амитриптилина приводит к «удивительному улучшению» самочувствия и поведения людей пожилого возраста[2].

Характерологические изменения (возбудимость, капризность, логорея, бессонница, аффекты страха и др.), характерные для людей пожилого возраста без психотической симптоматики в узком смысле слова, особенно неприятные для окружающих, также следует корригировать. Рекомендуется тиоридазин в дозах 50—75—100 мг в день ввиду его регулирующего влияния на психическую деятельность, седативного и даже антидепрессивного эффекта, а также в связи со слабо выраженными побочными явлениями (Oppi).

Лечение шизофрении в позднем возрасте проводится на основе тех же принципов, что и лечение этого заболевания у молодых людей. При выраженных кататонических синдромах предпочтительнее применение электрошоковой терапии. Последняя используется до известной степени и при наличии в клинической картине депрессивных компонентов. При так называемой поддерживающей терапии шизофрении в позднем возрасте следует выбирать препараты, оказывающие слабое влияние на кровообращение и не обладающие выраженным затормаживающим действием (небольшие дозы триперидола, диксиразина и т. п.).

Маниакальные фазы в позднем возрасте лечат по установленным для этих состояний определенным правилам.

Синдром ревности, параноидный и другие синдромы в рамках органических или психогенных заболеваний целесообразно лечить преимущественно препаратами, не вызывающими выраженных побочных явлений (промазин, тиородазин, диксиразин и др.).

Мы уже говорили, что при лечении психических расстройств в старческом возрасте очень важна как общая соматическая, так и социальная терапия, направленная на определение болезни, часто сопутствующие этому возрасту.

Широко распространенные в свое время методы так называемого «омоложения» (хотя в настоящее время редко применяемые) в некоторых случаях целесообразно использовать. Цель этой терапии — улучшение общего физического и психического состояния. Применяют: сыворотку Богомольца, терапию Филатова, «румынский метод» — новокаин с прокаином и др.

[1] Согласно имеющемуся опыту, применение амфетаминов у пожилых и ослабленных больных противопоказано. *Прим. ред.*

[2] Весьма эффективны также транквилизаторы (хлордиазепоксид, диазепам, триоксазин). *Прим. ред.*

В общем комплексе мероприятий в геронтопсихиатрии находят место аналептики, вазодилятаторы, анаболизирующие гормоны, витамины и т. д.

Особенно большое значение имеет психо- и социотерапия, которая нацелена на включение людей позднего возраста в семейную и социальную среду. Не менее важна трудотерапия и занимательный труд, заполняющий свободное время. Как подчеркивает Н. Шипковенски, повышенная склонность людей позднего возраста к самонаблюдению должна быть переключена на интересные занятия и физические упражнения. В этом отношении известен метод функциональной нагрузки Матеева.

Вообще в старческом возрасте вопросы психогигиены и психопрофилактики занимают большое место. Мероприятия, связанные с ними, должны быть разработаны и организованы совместно с психиатрами. Ем. Шаранков не без основания подчеркивает, что «тревога за людей преклонного возраста (в зависимости от той или иной общественной системы) — это забота об их материальной обеспеченности, укреплении физического и душевного здоровья и общественных связей».

ПРИМЕНЕНИЕ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ

Разнообразные терапевтические свойства психотропных средств делают их особенно полезными для устранения ряда симптомов и синдромов психического, неврологического, нейровегетативного характера и др., часто возникающих в процессе многих различных заболеваний. Разумеется, в этих случаях психотропные препараты не решают основных проблем терапии, но нередко играют значительную роль в комплексе лечебных мер.

Как при психических расстройствах, так и при других заболеваниях, психофармакологические средства не имеют нозотропно-этиологического эффекта; они не направлены каузально против определенной нозологической единицы, но, уравновешивая нейровегетативные функции, устраняют соответствующие симптомы и синдромы. Регулирующее действие психофармакологических средств доказывает, что они влияют скорее на патогенетический уровень, чем на симптоматический. Успокаивая эмоциональную сферу, психотропные препараты позволяют больному более спокойно и разумно относиться к опасениям, связанным с болезнью.

В каких случаях следует применять психофармакологические медикаменты при соматических заболеваниях? Они используются в основном, исходя из соображений лечебного характера, в следующих случаях:

а) при необходимости преодоления вегетативных и функциональных нарушений, поддерживаемых психическим напряжением и конфликтными ситуациями;

б) в тех случаях, когда основное заболевание сопровождается массивными функциональными нарушениями и пациент болезненно реагирует на основное заболевание;

в) при так называемых психосоматических заболеваниях;

г) когда соматическому заболеванию сопутствуют выраженное состояние страха, напряженность, подавленное настроение, отсутствие пробуждений, утомляемость;

д) когда вегетативные и соматические побочные явления, вызываемые психотропными препаратами, могут быть использованы для лечебного влияния на некоторые болезненные симптомы;

е) при так называемой адаптации к больничным условиям.

Опытный клиницист и врач знают, что больной перед помещением его в стационар или в первые дни госпитализации испытывает большое волнение. Некоторые больные полны тревоги и даже напряженного испуга из-за опасения, что у них будет обнаружено тяжелое заболевание; другие боятся ощущения болей и напряжения, связанного с лечебными процедурами; третьи испытывают неудобство из-за совместного пребывания с другими больными, чаще всего незнакомыми людьми. Так или иначе любой больной в зависимости от особенностей своего характера волнуется в связи с фактом госпитализации и необходимостью общения с врачом. Все это говорит о важности адаптации больного в первые дни пребывания в больнице, когда определяется его эмоциональное отношение к лечению, что играет большую роль в эффективности терапии, особенно при заболеваниях, имеющих непосредственную связь с переживаниями: психосоматические болезни, подготовка к операции и т. п.

Процессу адаптации к больничной обстановке может помочь весь медицинский персонал использованием психотерапии и обеспечением хороших материально-бытовых условий. Большое значение для быстрейшего приспособления к больничной обстановке может иметь ряд психотропных препаратов, не только устраняющих напряжение больного, но восстанавливающих сон и аппетит, нарушенные в связи с изменением динамического стереотипа. В этом отношении несомненную пользу приносят такие средства, как мепробамат (600—800 мг в день), гидроксизин (100—200 мг), хлордиазепоксид (либриум) в дозах от 30 до 40 мг, диазепам (валиум) от 15 до 20 мг, оксазепам (пракситен) от 30 до 40 мг, транксилен (15—20 мг) и т. п.

Кроме общего действия, ряд психотропных препаратов обладает специфическими свойствами для купирования определенных симптомов и синдромов, например головокружения, рвоты, тошноты, спазмов и др.

Внутренняя медицина

Сердечно-сосудистые заболевания. Говоря об органических заболеваниях, следует прежде всего назвать инфаркт миокарда, сопровождающийся обычно страхом смерти и прекардиальными болями. В этих случаях хорошее влияние оказывают производные фенотиазина (промазин, прометазин, хлорпромазин). Эти препараты смягчают остроту эффекта страха и отрицательных эмоций, затормаживают бурные вегетативные реакции, способствуют более быстрому засыпанию и, потенцируя действие анальгетиков и наркотиков, уменьшают боли [1]. Следует помнить, что нейролептики могут и неблагоприятно отражаться на сердечно-сосудистой деятельности (тахикардия, гипотония, коллаптоидные состояния, уменьшение минутного объема сердца). Поэтому рекомендуется назначение более слабых нейролептиков в соче-

[1] Положительное воздействие фенотиазиновых производных определяется не только их психотропным седативным действием, но и адренолитическим эффектом. Нормализуя обмен катехоламинов в миокарде, эти препараты способствуют лучшей утилизации кислорода сердечной мышцей. *Прим. ред.*

тании с транквилизаторами (мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам). При шоке и коллапсе употребление производных фенотиазинов нужно ограничить.

Нейролептики и транквилизаторы осторожно применяют при атеросклеротической коронарной недостаточности.

Широкое применение при стенокардии нашли ингибиторы моноаминоксидазы. В данном случае используют свойства этих препаратов оказывать центральное анальгезирующее действие, активировать психический тонус, уменьшать энергетические потребности сердечной мышцы, расширять коронарные сосуды.

Психотропные средства также широко употребляются при сердечных заболеваниях вегетативного и невротического характера. В основе этих состояний лежат невротическое развитие личности и невротические реакции, психосоматические расстройства или висцеро-висцеральные рефлексы. При кардиалгии применяют бензодиазепины — хлордиазепоксид (либриум), диазепам (валиум), при функциональной аритмии — те же препараты в сочетании с резерпином. Не следует забывать и об испытанном средстве — белергамине. При так называемом неврозе сердца, сопровождающемся фобическими, ипохондрическими или депрессивными симптомами, основным лечением является психотерапия, а психотропные медикаменты играют лишь вспомогательную роль — бензодиазепины, опипрамол, имипрамин.

В качестве основной терапии при сердечных нарушениях вегетативного характера рекомендуется лечение литическими смесями (Linke), с помощью которых достигается более длительная и глубокая регуляция вегетативных функций, нормализуется аффективность. Литическая смесь состоит из фенотиазинов различной силы действия, тиоксантенов, гипнотиков и анальгетиков. Курс лечения — 7 дней, дозировка определяется индивидуально.

При гипертонической болезни основным лечебным средством является резерпин. Его эффект объясняется уменьшением содержания катехоламинов и серотонина особенно в головном мозге.

Предполагается, что улучшение наступает в результате подавления центральных симпатических механизмов с последующим трофотропным включением вегетативной нервной системы. Понижение артериального давления достигается сочетанием резерпина с хлорпромазином и прометазином. При более острых гипертонических реакциях используются транквилизаторы. Аналогичное действие оказывают многие фенотиазины, но они способствуют возникновению ортостатического коллапса. Нельзя недооценивать частоту резерпиновых депрессий (опасность самоубийства!).

Фенотиазины улучшают периферическое артериальное кровоснабжение путем ускорения тока крови в коллатералях вследствие уменьшения сопротивления стенок сосудов дистально от созданного болезнью препятствия (норадренолитическое действие). Фенотиазины широко применяются при ишемических болях, интермиттирующей хромоте. Здесь рекомендуется упомянутая выше литическая комбинация. Ее автор Engelmeier считает эту комбинацию наилучшим средством при гипертонических и ишемических болях.

Желудочно-кишечные расстройства. По Spiegelberg, интернист не находит ничего патологического у половины больных, обращающихся с жалобами на желудочно-кишечные расстройства. Большая частота чисто функциональных нарушений и наслоений несомненна.

В процессе лечения преимущественно функциональных нарушений приобретен большой опыт применения транквилизаторов, нейролептиков и тимолептиков. Так, фенотиазиновые нейролептики дают хороший лечебный результат при икоте, спастическом колите, пилороспазме, кардиоспазме, запорах, рвоте, диарее, дискинезии желчных путей, повышенной кислотности, гипермоторике и др. Транквилизаторы применяют при отрыжке, кардиоспазме, рвоте, спастическом колите, метеоризме, дискинезии желчных путей, запорах, пилороспазме. Тимолептики рекомендуются при рвоте и возбудимости толстого кишечника.

В процессе лечения преимущественно органических заболеваний желудочно-кишечного тракта психофармакологические средства имеют лишь вспомогательное значение. Фенотиазины и транквилизаторы применяют главным образом при гастроэнтеритах, язвенном колите, холецистите, демпинг-синдроме, диафрагмальной грыже, воспалении пищевода, геморрое, а также при так называемых пупочных коликах у детей при часто наблюдаемых неприятных ощущениях в области пищеварительного тракта неясной этиологии. Если в отношении большинства перечисленных заболеваний речь идет лишь об отдельных опытах лечения психофармакологическими средствами, то при язвах и колитах психотропные средства — незбежная часть лечебного комплекса (комбинированные препараты).

Психофармакологические препараты помогают дифференциальному диагнозу при болях в области живота, устраняя преимущественно невротические и функциональные расстройства, которые вызывают боли или усиливают их.

Заболевания органов дыхания. Психотропному воздействию поддаются главным образом нарушения функций дыхания психогенного генеза. Характерными признаками этих расстройств являются: нарушения ритма, частоты и глубины дыхания, а также изменения длительности вдоха, выдоха. Все эти нарушения возникают без особой физической нагрузки. За психогенными расстройствами дыхания иногда кроются осознанные или неосознанные конфликты, неразрешенные жизненные проблемы, т. е. в конечном счете они являются выражением невротического развития личности или невротических реакций. В этих случаях наиболее подходящи слабодействующие нейролептики, транквилизаторы (мепробамат, бензодиазепины), но к медикаментозному лечению (по Clumbies) следует прибегать лишь в следующих случаях:

1) для облегчения проведения психотерапии;

2) для эмоциональной сверхвозбудимости, мешающей правильному проведению лечения;

3) при исчерпанности чисто психотерапевтических средств.

При психогенных нарушениях функций дыхания психотропные средства применяются для следующих целей:

1) для купирования астматического статуса — литический коктейль;

2) для длительного лечения бронхиальной астмы — хлорпромазин в дозе 75 мг в день;

3) вместо морфина при отеке легких — 50 мг хлорпромазина внутривенно (морфин угнетает деятельность дыхательного центра).

Педиатрия

Основное показание к применению психотропных средств в педиатрии — состояние беспокойства, часто сопровождающее детские соматические заболевания. Принципы, которые следует сохранить при

применении психофармакологических препаратов в детском возрасте, изложены в разделе «Введение в психиатрическую фармакотерапию». Напомним лишь, что транквилизаторы применяются наиболее широко ввиду их сравнительной безвредности, в то время как антидепрессантов следует избегать в связи с повышенной чувствительностью к ним детского организма.

В настоящее время в области педиатрии известны следующие показания к лечению психотропными медикаментами (по Thiele).

1. Пилороспазм. Применяются производные фенотиазинов в сочетании со спазмолитиками.

2. Рвота. Поддается действию фенотиазинов вне зависимости от того, является она «функциональной» или симптоматической (прохлорперазин, тиатилперазин)[1]. Это относится также к габитуальной и азотемической рвоте.

3. Острые токсикозы. Здесь нейролептики действуют антиэметически, гипнотически, гипотермически; подавляют болезненно повышенную вегетативную реактивность.

4. Состояние беспокойства у тяжелобольных детей. Рекомендуется применение литического коктейля с хлорпромазином, прометазином и долантином.

5. Тяжелая форма коклюша. Используется преимущественно успокаивающее и антиэметическое действие фенотиазинов[2], но при возникновении приступов апноэ эти медикаменты следует отменить.

6. Спастический бронхит. Под влиянием нейролептиков наступает успокоение без угнетающего действия на дыхательный центр.

7. Стенозирующий ларинготрахеит («круп»).

8. Астматический статус. Цель — смягчить чувство беспокойства и страха.

9. Пневмонии. Нейролептики применяют для устранения истощающего больного возбуждения[3].

10. Тетанус. Показаны нейролептики затормаживающего действия (хлорпромазин) и миорелаксанты. Хлорпромазин показан также при тетанусе у новорожденных в дозе 1 мг на 1 кг веса тела.

11. Двигательное беспокойство при травмах и ожогах. Показаны транквилизаторы. При характерологических изменениях у детей на фоне органического поражения головного мозга успешно используется пропирициазин.

12. Невротические проявления у детей: ночные страхи, сомнамбулизм, «школьная фобия» и другие затруднения, связанные с приспособлением к условиям школьной обстановки, а также тики, фобии, навязчивости, онихофагия и другие болезненные привычки. Показаны транквилизаторы — преимущественно производные дифенилметана, бензодиазепина и глицероля. Из нейролептиков нашел широкое применение тиоридазин.

13. Подготовка к лечебным и диагностическим манипуляциям, связанным с переживаниями страха или болями (хлорпромазин, транквилизаторы).

14. При нарушениях сна используют транквилизаторы.

[1] Особенно показан перфеназин (этаперазин). *Прим. ред.*

[2] Особенно показан хлорпромазин, укорачивающий и ослабляющий кашлевые пароксизмы. *Прим. ред.*

[3] Имеет также значение гипотермическое и регулирующее вегетативные нарушения действия. *Прим. ред.*

15. Транквилизаторы рекомендуется назначать возбудимым детям, склонным нарушать порядок в лечебном учреждении.

Мы не будем здесь касаться побочных явлений, вызываемых перечисленными медикаментами, так как они изложены в соответствующем разделе. Все же в отношении детей всегда надо учитывать возможность наступления задержки стула и мочи, угнетения кашлевого рефлекса, гипотонии. Экстрапирамидные нарушения у детей наблюдаются реже.

Противопоказания см. раздел «Общая психофармакология».

Гинекология и акушерство

Гинекология. При дисменорее применяют психофармакологические средства, обладающие слабыми спазмолитическими свойствами (тиоридазин, мепробамат).

Препараты эти помогают разорвать порочный круг: страх — повышенная чувствительность к боли — психические изменения. В климактерическом периоде пугливость, подавленное настроение, раздражительность, возбудимость, нарушения сна, эмоциональная неустойчивость поддаются воздействию психотропных препаратов. Тимолептики оказывают терапевтический эффект на депрессивные синдромы. Применение имипрамина и амитриптилина предпочтительнее ввиду их быстрого действия.

Акушерство. При тяжелой рвоте беременных хлорпромазин оказался незаменимым средством. Очень хорошо действует тиэтиперазин (Torekan). Он останавливает рвоту, действуя, с одной стороны, на зону trigger и, с другой, — на рвотный центр латеральной части ретикулярной формации[1]. Применением производных фенотиазина значительно облегчается акт деторождения; при этом его течение не только не замедляется, но даже убыстряется; на контрактильную способность матки фенотиазины влияния не оказывают; в начальный период родов прием препаратов предотвращает психомоторные и нейровегетативные расстройства у более чувствительных женщин. Особенно рекомендуется диазепам (валиум), который вызывает расслабленность, снимает страх у рожениц. Применение психофармакологических средств не вызывает учащения осложнений (асфиксия ребенка, потеря крови матерью, плацентарные нарушения)[2].

Особенно большое значение имеют некоторые бензодиазепины (валиум) для остановки начавшегося аборта.

В послеродовой период нейролептики используют для улучшения сна и устранения болей.

Неврология

В неврологии психофармакологические средства находят наибольшее применение в борьбе с различными состояниями, сопровождающимися болями. Терапевтические возможности психотропных препаратов изложены ниже. Кроме того, большей части хронических и инвалидизирующих заболеваний сопутствуют изменения настроения депрессивного

[1] Особенно показан перфеназин (этаперазин). *Прим. ред.*

[2] Нейролептические средства фенотиазинового ряда и особенно транквилизаторы — производные бензодиазепина (хлордиазепоксид, диазепам) — рекомендуется применять при раскрытии шейки матки не менее чем на 2 пальца во избежание осложнений, связанных с миорелаксационным действием этих препаратов. *Прим. ред.*

характера, в связи с которыми применяются различные антидепрессанты.

Заболевания центральной нервной системы. При малой хорее обычно используют нейролептики средней силы как во время приступа, так и при остаточных гиперкинезах. При гентингтоновской хорее применение нейролептиков дает несомненный терапевтический эффект, но по степени и продолжительности он различен. С течением времени первоначальные очень хорошие результаты начинают бледнеть, и поэтому рекомендуется частая замена медикаментов. Предпочтительнее пользоваться мощными нейролептиками. Г. Ганев и сотрудники сообщают о весьма положительных результатах применения производных гидразина ИНХА-17, в то время как другие авторы (Ив. Георгиев) высказываются более сдержанно.

Малоэффективны нейролептики при атетозных и торзионно-дистонических симптомах; при церебральных тонических судорогах эти препараты эффекта не дают (солитарный мозговой туберкул — Ив. Георгиев). Мало действенны нейролептики и при хореоатетозных гиперкинезах, encephalopatia, posticterica infantum. Диазепам и каризопродол находят применение при спастических параличах в связи с их свойством расслаблять мускулатуру. Нейролептики средней силы оказывают хорошее действие и при диэнцефальных кризах (Г. Узунов, Ив. Темков и Ем. Ацев). При нарколепсии показано лечение стимуляторами — амфетамином, метилфенидатом.

При травматической, гипоксической и инсулиновой коме применяется центрофеноксин. Опыты Л. Шишковой показали, что этим препаратом не следует пользоваться как основным лечебным средством для улучшения вилигитета, когда необходимо оказать неотложную помощь при острой коме и состояниях помраченного сознания с протрагированным течением.

Нейролептики применяют и при черепно-мозговых травмах, свежих субарахноидальных кровоизлияниях и острых воспалительных процессах. Важные показания к применению нейролептиков — центральная гипертермия и судороги, возникающие в результате отека мозга. Можно допустить, что здесь особое значение имеет уменьшение клеточной проницаемости под влиянием фенотиазинов, а также адренолитическое действие, прямое влияние на терморегулирующие ядра и седативно-снотворные свойства этих препаратов.

При паркинсонизме используют метилфенидат, центрофеноксин, имипрамин, ИНХА-17.

При головокружениях вестибулярного характера, оптоксинетическом нистагме и приступах Меньера применяют и некоторые нейролептики с широким спектром действия, но прежде всего тиэтилперазин (торекан), который действует на рвотный центр и на так называемые пусковые (trigger) зоны.

Заболевания периферической нервной системы. Нейролептики и антидепрессанты находят применение при каузальгиях, бразиальгиях, фантомных болях, болезни Рейно. Табетические кризы, по С. Божинову, поддаются влиянию хлорпромазина (парентерально).

Н. Узунов сообщает об умеренном лечебном эффекте нейролептиков при мигрени: уменьшается интенсивность приступов, сокращается их продолжительность, отсутствует рвота.

Препарат диметиотазин (мигрестен) дает хороший эффект при мигрени (кроме головных болей травматического генеза).

Хирургия

Применение психотропных препаратов в хирургии — предмет изучения анестезиологов. Здесь будет дан лишь краткий обзор психофармакологических средств, употребляемых в общей хирургии.

1. Нейролептики оказывают благоприятное лечебное воздействие при состояниях страха, беспокойства и тревожной угнетенности, наблюдающихся у больных перед операцией. Нейролептики можно комбинировать с морфиноподобными анальгетиками. Транквилизаторы смягчают чувство напряженного ожидания: мепробамат — 200—300 мг в день, гидроксизин (атаракс) — 200—250 мг, опипрамол (инсидон) — 300—400 мг, хлордиазепоксид (либриум) — 30—50 мг, диазепам (валиум) — 10 мг внутримышечно.

2. При состояниях легкого возбуждения после операции назначают вышеперечисленные препараты. При сильном возбуждении применяют более мощные нейролептики, например трифлупромазин — 250—500 мг в день. Рекомендуется также и литический коктейль (см. ниже, пункт 6). Боли успокаиваются вследствие анальгетического эффекта нейролептиков, необходимость в опиатах отпадает, а благодаря антиэметическим свойствам уменьшается тошнота и рвота. Назначают и транквилизаторы.

3. Психотропные медикаменты применяют при лечении постоперационного делирия, наступающего из-за токсического воздействия наркоза и при состоянии сосудисто-мозговой декомпенсации. Больным в пожилом возрасте назначают диазепам, дистранерин, пиритоксин (энцефабол).

4. Для устранения постоперационной апатии используются препараты, обладающие центрально-активирующим и стимулирующим действием: тимолептики, тимеретики, стимуляторы — бенактизин, центрофеноксин (люцидрил), метилфенидат (риталин).

5. При нейролептанальгезии — см. ниже.

6. При остром психотическом возбуждении рекомендуются некоторые из следующих литических коктейлей.

а) хлорпромазин — 100 мг
прометазин — 100 мг
долантин — 100 мг
или:
гидерин 1—2 ампулы 0,6 мг внутримышечно
б) галоперидол — внутривенно 2,5 мг
в) инфузии:
хлорпромазин — 150 мг
прометазин — 150 мг
долантин — 100 мг
в 250 мл 10% раствора левулезы

7. Для потенцирования действия наркоза. Фенотиазиновые нейролептики усиливают эффекты наркотиков, анестетиков и мышечных релаксантов. В этих случаях последние назначают в меньших дозах, что ослабляет некоторые побочные явления.

8. Для улучшения сна применяют нейролептики (потенцируют действие литического коктейля).

Следует помнить о том, что психотропные препараты вызывают осложнения: кардиоваскулярные, эндокринные, диэнцефальные, неврологические и др.

Дерматология

В дерматологии психофармакологические препараты нашли сравнительно широкое применение преимущественно как дополнительное лечебное средство. Основанием для этого служит их свойство устранять зуд, их антигистаминное действие и не в последнюю очередь психотропное влияние. Нейролептики назначают при хронической уртикарии, зудящем дерматозе, красной волчанке, нейродермите, эндогенных экземах, экзематизирующих дисгидрозах. Используют главным образом производные фенотиазинов в сочетании с седативными средствами, барбитуратами, анальгетиками, наркотиками и опиатами.

Многие кожные заболевания являются хроническими. Зачастую их невозможно скрыть от окружающих. Кроме мнительности и обостренной сенситивности, у некоторых больных развивается длительная реактивная депрессия. Рекомендуется назначение тимолептиков; при этом больные должны находиться под наблюдением психиатра. Невротические расстройства являются показаниями к применению транквилизаторов.

Стоматология

Большое количество манипуляций в стоматологической практике (экстракция зубов, пломбирование, адаптация к протезам и т. п.) связаны с болями и неприятными переживаниями. Возбуждение и страх перед зубным врачом и зубоврачебными процедурами у детей дошкольного и школьного возраста часто приводят к трудностям проведения лечения.

Психопрофилактика при стоматологических вмешательствах очень важна, но она не может решить вопроса, особенно в отношении детей. Поэтому необходима специальная премедикация, уменьшающая страх и напряжение и до известной степени ослабляющая болевые ощущения. Evans и сотр. рекомендуют микстуру из седативных, хлоралгидрата (15 мг) и анальгетика метампирона (дериват аминопирина); стандартная доза — 500 мг per os за 30 минут до вмешательства. Robbins предлагает комбинацию хлоралгидрата с прометазином (25 мг) для успокоения боязливых детей.

По нашему мнению, хорошо действует предварительный прием в течение нескольких дней хлордиазепоксида (либриум) в дозе 5—10 мг. Gambetti и сотр. также подчеркивают хороший анксиолитический эффект этого препарата при стоматологических вмешательствах. Дети идут к зубному врачу более спокойно. В отличие от других премедикаций предварительный прием психофармакологических средств делает маленьких пациентов более податливыми к успокаивающим уговорам родителей и зубного врача. Вместе с тем боли под влиянием хлордиазепоксида ощущаются слабее.

Психотропные средства в борьбе с болями

Психотропные средства нашли широкое применение в борьбе с болями, которые сопровождаются напряженностью, беспокойством, опасениями, страхами. Боли редко остаются лишь сигналом патологического процесса, чаще всего они включаются в патогенетическую цепь болезни как обратная связь и дополнительно ее отягощают. В связи с этим борьба с болевыми состояниями, все еще недооцениваемая многими врачами, — не только гуманный акт, но и более совершенное вмешательство в терапевтический процесс, которое обогащает его. Здесь могут быть с успехом использованы психофармакологические средства. В этой области теоретически могут быть применены два вида воздействия: 1) прямое, центральное, антагонистически направленное против болевых ощущений посредством влияния на таламические и гипоталамические ядра и пути; 2) косвенное — сглаживание и устранение аффективного аккомпанемента боли.

Чаще всего применяют производные фенотиазинов, которые, затормаживая страх ожидания и неприятные телесные ощущения, успокаивают и расслабляют больного. Прометазин ввиду его более сильных симпатико-ваголитических свойств предпочтительнее хлорпромазина.

Препараты эти используют при стенокардии, двигательных нарушениях желудка и кишечника, приступах почечных и печеночных колик. Левомепромазин применяют при вегетативных и таламических болях. Хлорпротиксен обладает сильным антиспастическим действием; его назначают при коликах в животе[1].

Для борьбы с упорными болевыми состояниями разработано несколько специальных методов.

1. *Фенотиазиновый короткий сон* — применяют при болях, связанных со значительным участием вегетативной нервной системы. Затормаживание аффективного резонанса и чувствительности ко всяким раздражителям имеет решающее значение. Метод этот используют преимущественно при болевых состояниях функционального характера, при двигательных нарушениях пищеварительного тракта, а также при коронарных расстройствах, органических неврозах и головных болях вазомоторного генеза. Благодаря фенотиазиновому сну возрастает порог всех ощущений, происходит физическая и психическая расслабленность, нарушается полноценность переживаний, связанных с внешним миром. Тот же эффект достигается внутримышечными инъекциями хлорпромазина (50 мг), прометазина (50 мг), долантина (100 мг). Инъекции следует повторять через 6—8 часов, уменьшая дозу наполовину. Спустя 3—5 дней постепенно наступает пробуждение.

2. *Литический курс.* Метод этот введен в психиатрию Engelmeier, а в терапию внутренних болезней Linke. Литический курс используется при упорных болях, каузальгии, гиперпатии, при фантомных и опоясывающих и ишемических болях, а также при невралгии тройничного нерва и при иноперабельном раке. Пациенты получают 3—4 раза в день 50 мг прометазина и 50 мг хлорпромазина вместе с 50 мг долантина. Последний постепенно заменяют более безопасным анальгином. В отличие от фенотиазинового сна нет необходимости ни в полутемном помещении, ни в погружении больного в глубокий сон.

3. *Нейролептанальгезия.* Этот метод введен в 1959 г. Castro и Mundeleer. Применяют комбинацию нейролептиков и морфиноподобных анальгетиков, которая вызывает состояние безразличия и расслабление мышц. Предпочтительнее использование мощных нейролептиков. При правильном индивидуальном подходе достигаются: безразличие, двигательное успокоение, нейровегетативное торможение, анальгезия, стабильность кровообращения, антишоковый эффект, взаимное потенциро-

[1] Хороший эффект достигается также при применении некоторых ингибиторов моноаминоксидазы (ниаламид-нуредал) и тегретола. *Прим. ред.*

вание действия наркотиков и анальгетиков, антиэметический эффект, хорошая местная переносимость, ограниченная токсичность, расширение показаний для оперативных вмешательств. Состав комбинации: нейролептики — галоперидол, хлорпротиксен, дроперидол (дегидробензперидол), а из морфиноподобных анальгетиков — декстроморамид, феноперидин, фентанил.

Нейролептанальгезия является лучшей предпосылкой для безопасности самых тяжелых операций.

Особого внимания заслуживает роль психофармакологических препаратов в лечении психосоматических заболеваний, т. е. патологических состояний в этиопатогенезе которых особенно большое значение имеют психогенные факторы, иначе говоря различные острые и хронические психотравмы. К психосоматическим заболеваниям относятся: гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, Базедова болезнь, некоторые виды колитов, определенные формы бронхиальной астмы, различные дерматиты и т. п. В настоящее время эти заболевания как определенная группа со сходным этиопатогенезом признается многими авторами. Неприемлема, разумеется, тенденция некоторых западных авторов включать в круг психосоматических заболеваний значительное число болезней. Неприемлемы также, как их общетеоретические, так и частные научные аргументы о причинах возникновения этих заболеваний и их характеристика, ибо они даются с позиций психоанализа.

Материалистическая психиатрия рассматривает этиопатогенез психосоматических заболеваний на основе учения о нервизме, как результат измененных, дискоординированных кортико-висцеральных взаимоотношений. С точки зрения этиопатогенеза при анализе конкретных случаев нужно иметь ввиду ряд механизмов реакций, описанных Кеноном и Селье — стресс, адаптационные явления, роль вегетативной нервной системы и т. п.

Мы согласны с В. Н. Мясищевым, что понятие «кортико-висцеральный» не совпадает с понятием «психосоматический». В то время как первое является преимущественно физиологическим и охватывает, главным образом, взаимоотношения между мозговыми и соматическими функциями и их регуляцию, второе понятие как клиническая категория является более широким и охватывает, как социально-психологические отношения человека и среды, так и их отражение на соматических функциях.

Терапия психосоматических заболеваний в основном сводится к комбинации фармакотерапии и психотерапии. Воздействие медикаментов нужно направлять как на центральные и периферические отделы нервной системы, так и на психические реакции личности. Особенно большое значение имеют те транквилизаторы, которые оказывают влияние на таламус, лимбическую систему и полисинаптические рефлексы спинного мозга (мепробамат, бензодиазепины). Помимо их благоприятного действия путем корригирования нарушенных вегетативных регуляций, они восстанавливают психическое равновесие и создают хорошую предпосылку для эффективной психотерапии. В ряде случаев целесообразно применение транквилизирующих и даже некоторых нейролептических (минозинан, тиоридазин, хлорпротиксен) средств.

Разумеется, фармакотерапию психосоматических заболеваний можно сочетать и с другими лечебными методами, которые использует клиническая медицина при лечении некоторых из этих заболеваний. Напомним, что применение психофармакологических препаратов целесообразно и для профилактики повторных приступов известных заболеваний из этой группы.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что применение психотропных средств во внепсихиатрической практике исходит из их основных фармакотерапевтических свойств.

Нейролептики действуют:

1) путем смягчения аффективного резонанса, уменьшения страха болезни и устранения неприятных соматических ощущений;

2) облегчая наступление сна, как правило, нарушенного благодаря успокаивающему действию;

3) успокаивая и регулируя сверхвозбужденную вегетативную нервную систему;

4) путем прямого воздействия на рвотный центр, угнетая центрально обусловленную рвоту;

5) с помощью потенцирования действия гипнотиков, анальгетиков и седативных средств, что позволяет уменьшать их дозы.

Антидепрессанты используются во всех случаях, когда соматическое заболевание сопровождается депрессивными реакциями, состоянием апатической расслабленности и истощения по окончании лечения антибиотиками инфекционных болезней (Kielholz), боязливо-депрессивным настроением при хронических заболеваниях легких, почек и сердечно-сосудистой системы, состоянием подавленности при эндокринопатиях, интоксикациях и др.

Транквилизаторы находят широкое применение для нормализации патологических отклонений функций вегетативной нервной системы. Почти с равным успехом используются нейролептики в так называемых транквилизирующих дозах.

Стимуляторы нервной системы показаны при состояниях психической и соматической астении, переутомления, расслабленности, головокружения, снижении аппетита, уменьшении побуждений к деятельности. Здесь, однако, при предрасположении личности опасность наркоманического привыкания более реальна, чем при применении транквилизаторов.

ЛИТЕРАТУРА

Авербух Е. С. Депрессивные состояния. Л., 1962.

Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., изд-во «Медицина», 1964.

Банщиков В. М. В сб.: Вопросы клиники и патогенеза психических нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга. Ред. В. М. Банщиков. М., 1963, 44—57.

Беляев В. П. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Ред. И. П. Лапин и Т. Я. Хвиливицкий (Труды Ленинградск. науч.-иссл. ин-та им. Бехтерева, т. 34). Л., изд.-во «Медицина», 1966, 263—274.

Божинов С. Съвр. мед., 1961, 12, 11, 113—120.

Вангейнгеим К. А. Соматогенные психозы. М., Медгиз, 1962.

Ганев Г., Хаджиев Д., Карамалаков Л., Цекова М., Сираков А., Атанасов К., Чанков Ив., Цолов Н., Василева И. Съвр. мед., 1961, 12, 4/5, 35—44.

Георгиев Ив. В сб.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 72—76.

Гиляровский В. А. Психиатрия. Изд. 4-е. М., Медгиз, 1954.

Гълъбова М., Ачкова М. Приложението на Нойлептила в детската психиатрична практика. Конференция на НИИНП и Дружеството на невролозите, психиатрите и неврохирурзите в България. София октомври, 1967.

Давиденков С. Н. В кн.: Многотомное руководство по неврологии. Ред. С. Н. Давиденков. Т. 6. Л., Медгиз, 1960, 478—499.

Даскалов Д., Атанасов А. В сб.: Трудове на Конференцията за клинично изпитване на нови лекарствени средства. София, 1966 (под печат).

Иванов Вл. Сънна терапия и приложението и в психиатрията. София, изд-во «Наука и изкуство», 1955.
Иванов Вл., Милев В. В сб.: Проблема на алкохолизма. Ред. Ив. Георгиев. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 171—173.
Киров К. Съвр. мед., 1966, 17, 8, 669—677.
Матеев Др. Физиология на човека. Ч. 1, 2. София, «Мед. и физкульт», 1962, 1965.
Невзорова Т. А. Клинические закономерности шизофрении в процессе лечения психотропными препаратами. М., Медгиз, 1963.
Петров Ив., Манчева В. В сб.: Проблеми на алкохолизма. Ред. Ив. Георгиев. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 167—169.
Равкин И. Т. В кн.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлин. М., 1962, 63—72.
Ремизова Е. С. Дифференцированное лечение больных эпилепсией. М., изд-во «Медицина», 1965.
Рохлин Л. Л. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, 7.
Смулевич А. Б., Головань Л. И., Соколова Е. Д., Цуцульковская М. Я. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1968, 68, 2, 246—250.
Снежневский А. В. Вестн. АМН СССР, 1961, 16, 10, 82—86; 1966, 21, 3, 3—10.
Ташев Т. Депрессивни състояния. Пловдив, Хр. Г. Данов, 1964.
Темков Ив. Въглеокисна интоксикация на нервната система. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1962.
Темков Ив. Съвр. мед., 1966, 17, 4, 343—345.
Темков Ив., Ацев Е. В сб.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 128—132.
Темков Ив., Ацев Ем., Дицова Ан., Йорданов Б. Там же, 58—64.
Темков Ив., Бояджиева М., Жабленски А. Съвр. мед., 1963, 14, 3, 39—45.
Темков Ив., Гълъбова М., Дашинова Н., Ацев Е. Неврол., психиатр. и неврохир. (София), 1964, 3, 1, 37—47.
Темков Ив., Даскалов Ж. Съвр. мед., 1962, 13, 12, 31—35.
Темков Ив., Даскалов Ж., Гаджев М. Лечение на хроничната шизофрения с оксипертин (под печат).
Темков Ив., Димитров Хр., Даскалов Ж. Съвр. мед., 1967, 18, 9, 721—729.
Темков Ив., Дицова А., Бояджиева М. В сб.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София. изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 31—44.
Темков Ив., Дицова А., Бояджиева М. Там же, 83—93.
Темков Ив., Дицова А., Меворах Е. Съвр. мед., 1963, 14, 7, 22—28.
Темков Ив., Дицова Ан., Меворах Е. Лечение на депресията с амитркптилин (саротен) (под печат).
Темков Ив., Заимова Н. Съвр. мед., 1958, 9, 9, 29—33.
Темков Ив., Иванов Вл. Съвр. мед., 1960, 11, 9, 124—133.
Темков Ив., Колев Н. Съвр. мед., 1962, 1, 1, 47—51.
Темков Ив., Кючукова П. Съвр. мед., 1966, 17, 4, 298—303.
Темков Ив., Кючукова П., Предов Н. Съвр. мед., 1967, 18, 4, 300—305.
Темков Ив., Меворах Е., Гаджев М. Лечение на Delirium tremens Viadril G. Конференция на НИИНП и Дружеството на невролозите, психиатрите и неврохирурзите в България. София: октомври, 1967 (под печат).
Темков Ив., Меворах Е., Гаджев М. Лечение на Delirium tremens с диацепам (под печат).
Узунов Г. Симптоматические психозы. БМЭ, 30, 170—179.
Узунов Г., Темков Ив., Ацев Ем. Съвр. мед., 1958, 9, 8, 89—95.
Узунов Н. Мигрена. София. Изд-во «Мед. и физкулт.», 1968.
Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Антидепрессанты и лечение антидепрессивных состояний. Ред. И. П. Лапин и Т. Я. Хвиливицкий (Труды Ленинградск. научн.-иссл. ин-та им. Бехтерева, т. 34), изд-во «Медицина», 1966, 179—237.
Христозов Хр., Хубавенкова А., Ачкова М. В сб.: Невролептиците к неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков, София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 52—58.
Чукова-Божинова Т. Там же, 69—72.
Шаранков Ем. В сб.: Актуални проблеми на неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1964, 169—182.
Шаранков Ем., Петров Ив., Лозанов Г. Атанасов А. Ръководство по психотерапия. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1963.
Шипковенски Н. Клинична психиатрия. Ч. 1. София, изд-во «Наука и изкуство», 1956.
Шишкова Л. Клинични и експериментални проучвания при простата помраченост на съзнанието. Канд. дис. София, 1968.
Щернберг Э. Я. В сб.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлин. М., 1962, 25—35.
Щернберг Э. Я. В сб.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлин. М., 1962, 25—35.
Angst J. Arzneimitt.-Forsch., 1964, 14, 6a, 496—500.
Arnold O. H. Die Therapie der Schizophrenie. Stuttgart, Hippokrates, 1963.
Arnold O. H., Kryspin-Exner K. Wien. med. Wschr., 1965, 115, 45/46, 929—934.
Baeyer W. v. Die moderne psychiatrische Schockbehandlung. Stuttgart, Thieme, 1951.
Barahona Fernandez H. J., Polonio P. J. ment. Sci., 1946, 92, 796—800.
Berner P. Sedierungsmethoden in der Gerontopsychiatrie. Öst. Monatscht. ärztl. Fortbild., Sonderschrift, 1967, 65—72.
Berthier Ch. Les confusions mentales (Monographies médicales et scientifiques 105). Paris, Garnier, 1963.
Birkmayer W., Danielczyk W. Die Therapie senieler Erregungszustände. Öst. Monatscht. ärztl. Fortbild., Sonderschrift, 1967, 43—50.
Bleuler M. Krankheitsverlauf, Persönlichkeit und Verwandschaft Schizophrener und ihre gegenseitige Beziehungen. Leipzig, Thieme, 1941.
Bleuler M., Willi J., Bühler H. R. Akute psychische Begleiterscheinungen körperlicher Krankheiten. Stuttgart, Thieme, 1966.
Bochnik H.-J., Broszio E., Geest D., Pittrick W., Supprian U. In: Problematik. Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. F. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 263—276.
Böcker F., Wieck H. H. Med. Welt, 1964, 49, 2609—2613.
Braunmühl A. v. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1941, 114, 410—440.
Brun R. Allgemeine Neurosenlehre. Basel, Schwabe, 1954.
Bürger-Prinz H. Nervenarzt, 1950, 21, 11, 505—507.
Calwell W. P. K., Jacobsen M., Skarbek A. Brit. J. Psychiat., 1964, 110, 467, 520—530.
De Castro J., Mundeleer P. Anaesthesist, 1962, 11, 1, 10—17.
Ciompi L. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1965, 34, 2, 50—159.
Coirault R., Girard V., Jarret R., Roui J. Ann. méd.-psychol., 1959, 117/1, 1, 160—163.
Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Stuttgart, Thieme, 1958.
Cornu F. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle. Bd 11, T. 2. Berlin, Springer, 1963, 495—659.
Cornu F., Fontana B., Menzi W., Pöldinger W. Dixyrazin (Esucos) als Anxiolyticum und Beruhigungsmittel in der Geriatrie. Öst. Monatscht. ärztl. Fortbild., Sonderschrift, 1967, 61—64.
Delay J., Pichot P., Lemperiere T., Baylle R. In: Symposium Int. sull'Haloperidol e Triperidol. Milano, 1963, 305—319.
Divry P., Bobon J., Collard J. Acta neurol. bel., 1960, 60, 1, 7—19.
Dreyer R. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle. Bd II. Berlin, Springer, 1960, 778—868.
Eicke W. J. In: Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Hrsg. N. Petrilowitsch. Basel, Karger, 1966, 131—137.
Engelmeier M.-P. Nervenarzt, 1956, 27, 2, 64—69.
Ernst K. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1962, 203, 1, 61—84.
Evans W. O., Tannenbaum K., Turek B., Alling E. J. dent. Chila., 1966, 33, 5, 317—323.
Flügel F. In: Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Hrsg. N. Petrilowitsch. Basel, Karger, 1966, 3—8.
Flügel F. Dapotum-klinische Erfahrungen mit einer Depot-Injektion. Bericht über das Symposium am 10.1, 1966. Hrsg. Chem. — Fabr. v. Heyden — München.
Flügel F., Bente D., Molitoris B. Med. exp. (Basel), 1960, 2, 2/4, 153—157.
Frankl V. F. In: Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie. Hrsg. V. E. Frankl etc. Bd IV. Wien, Urban a. Schwarzenberg, 1959, 421—435.
Gambetti G. Mondo Odontostomat., 1967, 9, 197—203.
Gross H., Kaltenbäck E. Psychopharmaka. 2. Aufl. Wien. Facultas, 1967.
Haase H. J. In: Problematik, Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. Fr. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 314—328.
Haddenbrock S. In: Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.). Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964, 54—63.
Häfner H. Komplikationen der Behandlung mit Neuroleptika in der Klinik. Ibidem, 83—103.
Haubold H. Med. Klin., 1963, 58, 24, 991—994.
Heimann H. In: Proceedings of the IV World Congress of Psychiatry. Madrid, 1966, vol. 2. Amsterdam, Ecx. med. Found., 1967, 1142—1146.
Heinrich K. Nervenarzt, 1960, 31, 12, 507—512.
Hippius H. In: Pharmako-Therapeutikum «Bayer». 1965.
Hippius H. In: Probleme der phasyschen Psychosen. Hrsg. H. Bürger-Prinz. Stuttgart, Enke, 64—74.
Hippius H. Dtsch.-Englische med. Rundschau, 1965, 2, 4, 634—645.
Hippius H., Selbach H. Med. exp. (Basel), 1961, 5, 3/5, 298—305.

Janzarik W. In: Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.) Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964, 124—135.
Kamm J., Mandel A. Dis. nerv. Syst., 1967, 28, 1, 46—48.
Kielholz P. (Hrsg.). Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Huber, 1965.
Kielholz P. Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker. München, Lehmanns, 1965.
Klumbies G. Hippokrates, 1966, 37, 18, 725—728.
Kolle K., Ruckdeschel K.-Th. Dtsch. med. Wschr., 1956, 81, 3, 89—90.
Kuhn R. Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 17, 590—601.
Kundratitz K. Wien. klin. Wschr., 1957, 70, 24, 423—427.
Landolt H. Nervenarzt, 1953, 24, 11, 479.
Lange J. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1922, 80, 1/2, 200—239 (zit. nach Zbl. ges. Neurol. Psychiat., 1923, 32, 5, 325).
Lemke R. Neurol. med. Psychol. (Lpz.), 1949, 1, 3, 161—165.
Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen, 3. Aufl. Berlin, Akademie-Verl., 1966.
Leuner H. Die experimentelle Psychose. Berlin, Springer, 1962.
Linke H. Therapiewoche, 1964, 14, 16, 738—749.
Linke H. Hippokrates, 1966, 37, 10, 392—401.
Linke H. Therapiewoche, 1966, 17, 34, 1033—1042.
Lutz J. v. In: Psychopharmakologie im Kindesalter. Ed. J. Lutz. Basel, Schwabe, 1965, 75—82.
Meyer H. H. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle. Bd II. Berlin, Springer, 1960, 119—146.
Meyer H. H. Med. Welt, 1967, 10, 538—542.
Motin J., Bouletreau J.-P., Silvent M. C., Roche L. In: Comm. à. la Soc. méd. des Hôp. de Lyon (Séance du 18.X.), 1965, 39—45.
Müller M. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle. Bd II. Berlin, Springer, 1960, 27—72.
Müller M. Ibidem, Bd I, T. 2. Berlin, Springer, 1963, 388—414.
Neumann N. In: Neurolepsie und Schizophrenie. Hrsg. H. Kranz und K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1962, 165—171.
Oles M. Med. Wschr., 1966, 452—455.
Oppi R. In: 7th Intern. Congress of Gerontology, Vienna, Austria, June 26 — July 2, 1966. Wien, Wien. med. Akad., 1966, 156.
Owsianik T., Rodelet M. T. Rev. Alcoolisme, 1958, 10, 349.
Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheiteslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. 2. Aufl. Basel, Karger, 1968.
Pöldinger W. Das Problem der Dämpfung in der Geriatrie. Öst. Monatscht. ärztl. Fortbild., Sonderschrift, 1967, 51—60.
Rees L., Davies B. Int. J. Neurol., 1965, 1, 263—266.
Robbins M. B. J. dent. Child., 1967, 34, 5, 327—331.
Sargant W. Int. J. Neurol., 1967, 6, 1, 53—64.
Schipkowensky N. Zur Psychoseproblematik des gefäßsklerotischen Menschen. Öst. Monatsht. ärztl. Fortbild., Sonderschrift, 1967, 81—92.
Schneider K. Klinische Psychopathologie, 6. Aufl. Stuttgart, Thieme, 1962.
Schou M. Psychopharmacologie (Berl.), 1959, 1, 2, 67—78.
Schorsch G. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle, Bd II. Berlin, Springer, 646—777.
Schulte W. Nervenarzt, 1951, 22, 4, 140—149.
Selbach H. Wien. med. Wschr., 1960, 110, 11, 264—268.
Solms H. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle, Bd II. Berlin, Springer, 1960, 294—339.
Spiegelberg U. Hippokrates, 1966, 37, 6, 216—227.
Staehelin J. E. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle, Bd II. Berlin, Springer, 1960, 340—368.
Taeschler M., Loew D. In: Psychopharmakologie in Kindesalter. Ed. J. Lutz. Basel, Schwabe, 40—74.
Tölle R. Nervenarzt, 1960, 31, 6, 264—267.
Tschabitscher H. Die Therapie der cerebro-vaskulären Dekompensation. Öst. Monatsht. ärztl. Fortbild., Sonderheft, 1967, 99—104.
Usunoff G., Temkov I., Ditzowa A. In: Problematik, Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. F. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 329—337.
Vökel H. Neurotische Depression. Stuttgart, Thieme, 1959.
Weitbrecht H.-J. Psychiatrie im Grundriss. Berlin, Springer, 1963.
Winkler Th. W. Z. Psychother. med. Psychol., 1968, 17, 2, 54—72.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В процессе первых опытов применения психофармакологических средств в психиатрии был установлен ряд побочных явлений и осложнений со стороны многих органов и систем организма. Опыт показал, что употребление новых средств требует внимания и постоянного контроля, несмотря на то что из всех соматических методов фармакотерапия относительно наиболее безопасна и применение ее связано с наименьшими абсолютными и относительными противопоказаниями. Длительные наблюдения над действием психотропных веществ раскрыли чрезвычайно большое разнообразие вторичных эффектов соматического, неврологического и психического порядка, характеризующихся различной степенью интенсивности и продолжительности.

До настоящего времени интимный механизм лечебного действия психофармакологических средств остается неизвестным. Это обстоятельство не позволяет определить, какие именно особенности реакций организма и психической деятельности человека находятся во взаимозависимости с полезным действием психотропных препаратов и какие — обусловливают нежелательные побочные явления в ходе лечения.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Реакции организма на действие психофармакологических медикаментов далеко не равноценны для лечебного процесса. Часть их проявляется ярко, иногда даже бурно и приводит к серьезным опасностям для больного, включая фатальный исход. С психотерапевтической точки зрения эти реакции приводят к нарушению поведения больных, а также их контакта с врачом и дают пациентам повод к неправильной интерпретации действий медицинского персонала. Другие проявления не вызывают жалоб со стороны больных и могут быть установлены лишь специальными методами исследования.

Очень удобная для практики систематика побочных явлений предложена коллективом Берлинской психиатрической клиники (Hippius et al., 1964). Эта систематика предусматривает разделение нежелательных проявлений, вызываемых фармакотерапией психических заболеваний, на три вида.

1. Сопровождающие явления. В их число входят соматические и психические проявления, не имеющие отношения к лечебному действию:

а) они не вызывают субъективных жалоб;

б) вообще не констатируются больными;

в) обнаруживаются лишь посредством специальных методов исследования.

К ним относятся, например, эозинофилия, изменение реакции оседания эритроцитов, изменение ферментативной активности сыворотки крови и т. д.

2. Побочные явления. К ним относятся признаки, по существу не опасные для здоровья, легко устанавливаемые как больным, так и врачом, не требующие дополнительных методов исследования. Субъективно явления эти часто неприятны, например тахикардия, расстройства аккомодации, сухость во рту и др.

3. Осложнения. В эту группу включаются нежелательные явления, угрожающие здоровью, а иногда и жизни больного; тяжелые экстрапирамидные симптомы, желтуха, длительные неврологические расстройства, агранулоцитоз, тромбозы, эмболии, тяжелые коллапсы и др.

Желательное и нежелательное действие данного психофармакологического средства образует его спектр действия, который можно представить наглядно в виде следующей схемы.

Спектр действия

Терапевтически желательное действие	Терапевтически нежелательное действие		
	сопутствующие явления	побочные явления	осложнения

Границы между тремя группами терапевтически нежелательного действия не резки. Это имеет особенно важное значение в отношении сопутствующих и побочных явлений. Так, незначительное изменение количества уробилиногена или фосфатазы сыворотки, устанавливаемое только лабораторными исследованиями, может перейти в желтуху, которая уже является серьезным осложнением. Тремор может быть настолько дискретен, что обнаружить его можно лишь путем исследования специальным прибором — в этих случаях он представляет сопутствующее явление; однако если в ходе лечения тремор разовьется в паркинсонизм, то это нужно считать побочным явлением.

Более выраженные побочные явления должны быть устранены уменьшением дозы медикамента или отменой его либо путем применения лечебных средств, специально направленных против нежелательных проявлений. Большая часть побочных явлений и осложнений требует от врача повышенной бдительности, особенно когда предполагается проведение длительной психофармакотерапии.

Развитие осложнений, различных по характеру, силе и продолжительности, зависит от факторов, которые можно разделить на три большие группы.

1. Химический состав препарата, способ его применения — доза, темп повышения ее, быстрота выделения медикамента из организма. Здесь особое значение приобретают неблагоприятные лекарственные комбинации, о которых подробно говорится во введении.

2. Особенности личности: психическое развитие и зрелость, психотравматизирующая ситуация, наследственная отягощенность, пол, возраст.

3. Состояние организма и центральной нервной системы в частности: перенесенные черепно-мозговые травмы, хронический алкоголизм и иные длительные интоксикации, атеросклероз мозга, церебрастения после истощающих телесных заболеваний, авитаминозы, ослабление иммунобиологической реактивности.

Ниже описаны нежелательные явления, наблюдающиеся в процессе психиатрической фармакотерапии. Они рассматриваются сообразно основным группам принятой у нас классификации медикаментов. Относительно каждого побочного явления указываются: роль отдельных факторов, частота, развитие, лечение и профилактика.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Нервная система

Неврологическая симптоматика, которая развертывается в ходе нейролептической терапии, связана преимущественно с экстрапирамидной системой.

Клинические наблюдения и экспериментальные данные показывают, что большое разнообразие экстрапирамидных явлений зависит как от силы действия нейролептика, так и от его дозировки. Закономерность эта чаще проявляется следующим образом: при употреблении слабых нейролептиков преобладают симптомы вегетативного характера; умеренно сильные — вызывают гипертонически-гипокинетические явления, т. е. паркинсонизм, мощные — дискинетически-дистонические приступы и акатизию. Однако характер сопутствующих явлений этого рода не обусловлен только химическими особенностями препарата, а зависит и от дозы. Так, иногда мощный нейролептик, примененный в малой дозе, может проявиться как слабый и вызывать признаки, присущие нейролептикам слабого действия. И, наоборот, слабый нейролептик в сверхмаксимальной дозе может вызывать осложнения, характерные для нейролептиков сильного действия. Например, тиоридазин в обычной дозе вызывает акатизию приблизительно в 3% случаев, а в дозах от 2000 мг в день — в 10% (Barsa, 1960).

Паркинсонический синдром — частое и особенно типичное осложнение при нейролептической терапии; он характерен прежде всего для нейролептиков средней силы (от 1 до приблизительно 5 единиц — см. табл. 4). Нейролептический паркинсонизм наступает значительно позднее, чем пароксизмально-гиперкинетические реакции. Обычно он развивается медленно спустя 2—4 недели после начала приема медикамента и в зависимости от темпа повышения дозы (рис. 15).

Возникновение паркинсонического синдрома обусловлено некоторыми предрасполагающими факторами. На большом статистическом материале Wagensommer и Häfner доказали, что нейролептический паркинсонизм чаще появляется в молодом и зрелом возрасте (однако следует иметь в виду, что больные пожилого возраста получают более низкие лечебные дозы), а у детей он встречается крайне редко; у женщин паркинсонизм наблюдается вдвое чаще, чем у мужчин (Ayd, 1961). Согласно Gowdey, лептозомы больше предрасположены к такого рода проявлениям, чем пикники. Поражения мозга различного генеза и особенно атеросклероз также благоприятствуют появлению паркинсонизма. Очевидно, существует и наследственное предрасположение.

Myrianthopoulos установил, что медикаментозный паркинсонизм встречается чаще у лиц, родственники которых страдают paralysis agitans.

Частота нейролептического паркинсонизма, по данным статистики, различна; все зависит от того, включались ли в статистические отчеты легкие начальные гипокинезы или лишь полностью развернутый синдром. По материалам ряда авторов частота этих проявлений превышает 50%. Как мы установили, из 500 больных, лечившихся хлорпромазином, у 4,5% наблюдался развернутый паркинсонизм, а у 9,4% — частичное проявление его. На основе суммарных статистических данных нужно считать наиболее достоверной следующую зависимость между силой действия нейролептика и медикаментозным паркинсонизмом: слабые нейролептики — 4%; умеренно сильные нейролептики — 14%; сильные нейролептики — 30%; очень сильные нейролептики — 40%.

Рис. 15. Паркинсонизм у маниакальной больной, лечившейся хлорпромазином (дневная доза — 1000 мг).

Паркинсонический синдром проявляется в различной степени — от легко уловимого лишь в почерке гипокинеза до полной неподвижности. Как спонтанные, так и содружественные движения ограничены. Туловище согнуто вперед, походка — мелкие, шаркающие шаги. Лицо маскообразное, сальное, кожа волосистой части головы себорейная. Тонус мускулатуры повышен, ригиден. Объективно наблюдается симптом зубчатого колеса. Тремор крупный, преимущественно рук. Обильное слюнотечение. Речь монотонная, почерк микрографический.

Сильно выраженный паркинсонический синдром вызывает у большинства больных отрицательные эмоции. Особенно неприятны для них ограниченная подвижность и тремор. Вначале некоторые из больных чувствуют себя лучше, так как освободились от мучительных психотических переживаний. Но такое состояние длится недолго, в дальнейшем больных начинает раздражать и пугать необычное состояние скованности. Это является аргументом в пользу того, что как паркинсонический синдром, так и другие экстрапирамидные сопутствующие явления должны быть устранены применением лечебных средств. В этих случаях можно использовать корректоры, о которых говорится в особом разделе об антипаркинсонических средствах. В практике чаще применяются холинолитики типа тригексифенидила (паркопан)[1]. Согласно Haase, рекомендуется выждать появления паркинсонического гипокинеза для оценки чувствительности пациента к данному нейролептику и лишь тогда назначить соответствующие медикаменты.

Гиперкинетически-пароксизмальные синдромы, дискинетически-дистонические реакции и экситомоторные кризы проявляются при лечении мощными нейролептиками и при употреблении сверхмаксимальных (токсичных) доз умеренно сильных нейролептиков. Описание этих симптомов появилось в 1956 г., когда в клинике начали применяться препараты, в 10—20 раз более мощные, чем хлорпромазин (Kulenkampff, Tarnow). В противоположность паркинсоническому синдрому они появляются чаще всего приблизительно через неделю после начала лечения и не постепенно, а резко, затем быстро ослабевают и исчезают. Интересен не нашедший полного объяснения факт, что синдромы эти возникают главным образом в послеобеденные часы. Эта особенность, возможно, связана с суточными колебаниями мозговой деятельности.

[1] В СССР выпускается под названием «циклодол». — *Прим. ред.*

У женщин такие симптомы, как паркинсонизм, встречаются чаще, но в последнем случае различие, обусловленное полом, меньше. Остальные предрасполагающие факторы в отношении паркинсонического синдрома идентичны перечисленным выше. По Visser, вызываемый нейролептиками экситомоторный синдром можно объяснить медикаментозно обусловленным провоцирующим воздействием, вызывающим локальную анормальную активность мозга, которая приводит к клиническому и патогенетическому сродству с некоторыми формами психомоторной эпилепсии. Частота проявлений, вызываемых всеми нейролептиками, составляет около 2%, а только мощным — 10%. Ayd (1961) наблюдал дискинезии у 2,3% из 3775 больных, получавших умеренно сильные и мощные препараты.

В клиническом отношении наиболее ярко выражены тонические судороги мышц глазных яблок, лица, круговой мышцы рта, мягкого неба, языка и шеи; при судорожном высовывании языка появляется набухание и цианоз его. Судороги мышц шеи представляют картину тортиколиса, а спазм мышц спины приводит к опистотонусу. Судороги мышц туловища, плечевого, тазобедренного поясов напоминают торсионную дистонию. Иногда экстрапирамидные сверхдвижения носят хореоподобный, атетозный или баллистический характер. Отмечаются и карпо-педальные спазмы. Несомненно наиболее часто наблюдается гиперкинез круговой мышцы рта (рис. 16—18).

Возникновение описанных дистонических явлений обусловлено нарушением функций стриатума, а гиперкинезы атактического характера связаны с воздействием на малые ядра мозга. Интересно провести аналогию между синдромами и их динамикой при эпидемическом энцефалите с побочными явлениями, вызываемыми нейролептической терапией. Так, в острой стадии энцефалита наблюдаются сонливость и дистонические гиперкинезы. В начале лечения нейролептиками также наступают фаза сонливости и гиперкинетические проявления. Паркинсонизм возникает лишь в хронической стадии эпидемического энцефалита, но при фармакотерапии тот же синдром возникает после продолжительного применения медикамента. Если в данном случае допустимо сравнение, можно сказать, что нейролепсия синдромологически в известной мере представляет собой сокращенное и обратимое подобие болезни Экономо.

Нередко двигательные осложнения сопровождаются серьезными вегетативными нарушениями, обусловленными реакциями межуточного мозга: побледнение или покраснение, обильное потоотделение, тахикардия, повышение артериального давления. Иногда подобные вегетативные кризы (симпатического или парасимпатического типа) настолько доминируют в клинической картине, что напоминают диэнцефальный приступ. Такой случай описали и К. Киров и Ст. Цветкова.

Несмотря на то что дистонические приступы до известной степени преодолеваются усилием воли, они вызывают у больного чувство страха и опасение за свою жизнь. Поэтому такие приступы необходимо купировать. Помимо отмены нейролептика (позднее он может быть заменен другим препаратом), рекомендуется назначение слабого нейролептика, лучше парентерально, например хлорпромазина или хлорпротиксена, а также в качестве корректоров левомепромазина, атропина или паркопана. При острых и тяжелых дискинезиях (языкоглоточный синдром) особенно хорошо действует этилбензатропин (поналид) 2—5 мг внутривенно (вводить медленно) или 5—10 мг внутримышечно или подкожно.

Рис. 16. Судорога взора у маниакальной больной, лечившейся бутилперазином (дневная доза — 5,5 мг).

Рис. 17. Судорога мышц шеи у больной шизофренией, лечившейся тиопроперазином (дневная доза — 30 мг).

Рис. 18. Судороги мышц языка и рта у маниакальной больной, лечившейся хлорпромазином (дневная доза — 1000 мг).

Kulenkampff и Tarnow наблюдали почти мгновенное улучшение состояния больного после внутривенного введения кофеина. Характерно, что дискинезии спустя некоторое время исчезают спонтанно. Предотвратить эти неприятные побочные явления можно путем медленного повышения дозы и исключения резких стрессовых воздействий.

Несмотря на то что акатизия и дистонические реакции, так же как и паркинсонизм, имеют экстрапирамидный генез, они описаны в отдельности. Акатизия проявляется в невозможности стоять на одном и том же месте: больной не может ни лежать, ни сидеть спокойно (синдром неотдыхающих ног). Наблюдается бессонница. Акатизия нередко сочетается с тасикинезией — стремлением к непрерывному движению (походка автомата — Delay). Для лечения этих побочных явлений, помимо антипаркинсонических средств, рекомендуются барбитураты.

Эпилептиформные припадки — сравнительно редкое осложнение. Необходимо выяснить, первый ли это припадок в жизни больного либо в его ближайшем или отдаленном анамнезе есть другие проявления, говорящие об эпилептическом заболевании. Обычно припадки возникают в первые дни лечебного курса.

При лечении хлорпромазином Cares и сотр. наблюдали (однократные или многократные) генерализованные припадки у 1,1% из 1534 больных. В нашей большой практике лечения нейролептиками мы не встречали выраженных эпилептиформных припадков. Возможно, это объясняется тем, что мы применяли умеренные дозы; если же возникало сомнение по поводу наличия у больного поражения центральной нервной системы, мы назначали психотропные препараты особенно осторожно (комбинация с антисудорожными средствами). Появление припадков, вероятно, связано с высокой дозой медикамента и быстрым ее наращиванием. Особенно большое значение имеют предшествовавшие поражения нервной системы: массивная электрошоковая терапия, травматические заболевания мозга, лоботомия, хронический алкоголизм и др. Отчетливая зависимость возникновения припадков от силы действия нейролептических препаратов не установлена, но есть точка зрения, что слабые и умеренно сильные нейролептики чаще вызывают припадки у больных, не страдающих эпилепсией. Следует подчеркнуть, что именно это свойство нейролептиков в ряде случаев благоприятствует более легкому наступлению электрошокового припадка, если применяется комбинированная терапия (Ив. Темков и сотр.). Cieslak отмечает, что резерпин также активизирует судорожную готовность. Известно и то, что слабые нейролептики способствуют появлению припадков у больных эпилепсией. Данных об изменении характера припадков, присущих больным до начала терапии, не имеется. В то же время не нужно забывать, что у больных эпилепсией и другими органическими заболеваниями головного мозга могут возникать судороги при употреблении средних доз нейролептиков. Так, у 22 из 26 больных эпилепсией мы установили учащение припадков под влиянием 150—200 мг хлорпромазина. Reinert и Zlotow допускают, что некоторые неясные случаи внезапной смерти обусловлены асфиксией после припадка, вызванного нейролептическим лечением.

На периферические нервы нейролептики в процессе лечения практически не оказывают воздействия. Изредка наблюдаются случаи парестезий в области лица, шеи или рук при дистонических приступах. Иногда встречается мышечная гипотония в тяжелой форме, напоминающая парез. При лечении сильнодействующими нейролептиками возможно появление атаксии не совсем ясного происхождения.

Побочные явления со стороны вегетативной нервной системы многочисленны и часто резко выражены. Именно они определяют массивное участие вегетативной нервной системы и то важное место, которое она занимает в терапевтическом процессе.

Ведущую роль играет дисрегуляция кровообращения, возникающая в начале лечения как результат бурных вегетативных реакций на антипсихотические медикаменты. Гипотония — постоянное побочное явление. Это касается как систолического, так и диастолического давления. Резкое снижение его приводит к коллапсу, который в исключительных случаях может иметь фатальный исход.

Субъективные жалобы больного: утомляемость, слабость в ногах, головокружение, сердцебиение. Возникновению этих неприятных явлений способствует не только быстрое повышение доз, но и индивидуальное предрасположение («вегетативно-стигматизированные» пациенты), гипертоническая болезнь, атеросклероз, сердечно-сосудистая недостаточ-

ность, хронический алкоголизм, пожилой возраст больного. Как правило, причина появления преколлаптоидного состояния — резкий переход из горизонтального в вертикальное положение при вставании по утрам и даже поза в положении сидя на постели после длительного лежания. Если у больного вначале наблюдалась гиперсимпатикотония, артериальное давление понижается более резко, и наоборот, у ваготоников саморегулирование артериального давления осуществляется быстрее.

Склонность к коллапсу (и вообще к понижению артериального давления) больше выражена в первую неделю лечебного курса; склонность эта постепенно уменьшается, и спустя 2—4 недели вегетативная реактивность спонтанно приспосабливается к медикаменту. Резкое понижение давления особенно страшит женщин.

Между силой действия нейролептика и выраженностью большинства вегетативных проявлений существует закономерная зависимость, которую можно сформулировать следующим образом: чем «слабее» нейролептик в смысле широты спектра действия, тем тяжелее вызываемые им вегетативные побочные явления.

По данным Wagensommer, промазин, тиоридазин и хлорпротиксен вызывают коллапс у 7% от общего числа больных. При лечении же умеренно сильными нейролептиками этот процент снижается до 5, а сильнодействующие нейролептики приводят к коллапсу приблизительно в 2% случаев. В то же время очень высокие дозы сильнодействующих нейролептиков облегчают появление преколлаптоидных состояний. По мнению Cieslak, исключением служит резерпин, который, будучи мощным нейролептиком, вызывает коллапс иногда с фатальным исходом. Вероятно, неожиданные и неясные смертные случаи при лечении нейролептиками обусловлены внезапным расстройством кровообращения, если больной страдал сердечно-сосудистым заболеванием[1].

Лечение сводится к регулярному приему периферических и сердечных средств, надобность в которых отпадает примерно спустя 3 недели по наступлении спонтанной адаптации организма. Более продолжительный прием этих средств необходим лишь больным в позднем возрасте и страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями. В первые дни лечения профилактически следует соблюдать постельный режим. Внутримышечное введение медикаментов предпочтительнее внутривенного. Манипуляции эти должны производиться в положении больного лежа.

Изменение уровня артериального давления обусловливает и изменения частоты пульса. Преобладает тахикардия, которая сопровождается неприятными ощущениями в области сердца, особенно если имеют место экстрасистолы. Резерпин и тетрабеназин составляют исключение, вызывая вначале брадикардию. Наблюдаются и стенокардические жалобы, главным образом в связи с тахикардией. На электрокардиограмме обнаруживаются патологические отклонения.

В течение первых 2—3 недель лечебного курса больных беспокоят потливость, приступообразные ощущения жара («приливы»), головная боль, тошнота, запоры, диарея. Эти сопутствующие явления, поскольку они вегетативно обусловлены, также зависят от силы действия нейролептика: слабые нейролептики чаще вызывают побочные явления, чем более

[1] Установлено также, что коллаптоидные состояния в начале терапии наиболее часты при применении аминазина, тизерцина, а также хлорпротиксена и резерпина. При лечении пиперазиновыми производными фенотиазинового ряда и бутирофенонами они бывают значительно реже. — *Прим. ред.*

сильные. То же самое относится к таким симптомам, как утомляемость, сонливость, наступающим в результате нарушения вегетативного равновесия, а также сухость слизистых рта и закладывание носа. Вегетативные явления со стороны зрения описаны в разделе, посвященном соматическим осложнениям.

Нарушения мочеиспускания могут серьезно затруднить проведение лечения. Помимо безвредной полиурии, следует иметь в виду возможность возникновения крайне неприятного явления — дизурии в результате ослабления m. detrusor, что иногда приводит к полной задержке мочи. Такое осложнение чаще встречается по утрам у мужчин. Не проявившаяся до момента лечения гипертрофия простаты усиливается, чем также вызываются указанные нарушения. Лечебные меры — массаж предстательной железы и назначение препаратов дорила или протигмина.

Прием тиоридазина иногда подавляет эякуляцию при сохранности оргазма. Явление это обусловлено угнетением грудных и поясничных симпатических сегментов, что приводит к замедлению перистальтики семявыводящих каналов и желез.

Исследование спинномозговой жидкости не обнаружило существенных отклонений. Однако в последнее время Simson нашел в спинномозговой жидкости небольшое увеличение количества общего белка и гамма-глобулинов.

Длительные неврологические расстройства. Все неврологические проявления, вызываемые нейролептиками, носят преходящий и обратимый характер. Этот вывод подтверждается 15-летним опытом лечения психотропными средствами миллионов больных. В 1961 г. Delay предупреждал, что обратимость неврологического синдрома подлежит проверке. И действительно, в последние годы появились десятки сообщений о том, что отдельные экстрапирамидные симптомы и синдромы продолжаются и после прекращения нейролептической терапии. В отдельных случаях эти осложнения не исчезают в течение месяцев и даже лет. Ряд авторов (Degkwitz, 1965; Haddenbrock, 1966; Meyer, 1966; Rodová, Sigwald, 1960; Uhrbrand, Werthermer, 1965) описали состояния длительных гиперкинезов после фармакотерапии. Наблюдались следующие синдромы: хореиформные, атетоидные и баллистические гиперкинезы, торсионная дистония, миоклонии, судороги взора, вскрикивания, нарушения ритма дыхания, «двигательная буря» при постельном режиме. Эти явления чаще всего трактуются как стволовые с вовлечением круговой мышцы рта, мышц мягкого неба, лица и языка.

В настоящее время считается достоверно установленным, что все остаточные гиперкинезы наступают лишь после продолжающегося в течение ряда лет лечения нейролептиками. По некоторым сообщениям, частота этих случаев колеблется от 2 до 20%, хотя большинство клиницистов считают эти данные преувеличенными. Не завершены исследования о соотношении специфичности между видом медикамента и типом осложнения. Обычно считается, что не существует определенно вредных медикаментов. Однако Haddenbrock и ряд других авторов утверждают, что осложнения чаще наблюдаются после длительной терапии нейролептиками типа галоперидола и перфеназина. Они указывают, что этим осложнениям не предшествует паркинсонизм. В то же время существуют мощные нейролептики, такие, как флуфеназин, после лечения которыми не наблюдается остаточных гиперкинезов. Можно допустить, что большое значение имеет высокая доза медикамента. У женщин эти ослож-

нения встречаются чаще. Предрасполагающими факторами являются ранее перенесенные органические поражения мозга. Комбинированные фармакологические воздействия (например, фенотиазин и барбитураты) имеют более непосредственное отношение к возникновению осложнений.

Патологоанатомические исследования в этой области еще очень скудны. Описаны случаи изменений в серой формации ствола мозга, в частности в верхней и нижней оливе, и псевдоэнцефалит по Spielmeyer. Известен случай (сообщенный Grünthal), когда у больного, погибшего вследствие сосудистой слабости, у которого наблюдались длительные дистонические судороги мышц головы, рта и мягкого неба, были обнаружены морфологические изменения в области нижних олив и в их окружности.

Для обозначения длительных гиперкинезов предложены различные наименования. Скорее всего, видимо, будет принят предложенный Haddenbrock термин «синдром терминальной экстрапирамидной недостаточности». Подчеркнем, что установление этого синдрома не должно уменьшить доверие к психофармакологии. Необходимы контрольные наблюдения над больными психозами, не подвергавшимися лечению психотропными препаратами. Остается недоказанной каузальная зависимость осложнений от применяемых медикаментов. Возможно, что данный симптом возникает главным образом благодаря предшествовавшим органическим заболеваниям, латентной недостаточности определенных ядер и систем, а лекарство оказывается лишь добавочным вредным фактором. Два случая, описанных нами (К. Киров и И. Дучевская), подтверждают последнюю гипотезу: маловероятно, что обнаруженные пневмоэнцефалографические изменения следует отнести за счет проведенных курсов лечения психотропными средствами; скорее всего названные выше изменения являются результатом перенесенных мозговых заболеваний в раннем возрасте[1].

Наличие длительных неврологических симптомов при употреблении нейролептиков делает необходимым принятие профилактических мер. Поддерживающую терапию следует приостанавливать на короткое время с тем, чтобы в стационарных условиях решить, продолжать ли ее и в течение какого времени. Кроме того, первоначальную затормаживающую дозу медикамента рекомендуется снизить до минимума, который сделает больного доступным для психотерапевтического воздействия. Если можно предположить большую ранимость центральной нервной системы больного, следует отдать предпочтение слабым нейролептикам. В этих случаях необходимо решить вопрос о целесообразности применения электросудорожной терапии, так как далеко не всегда брутальный метод вызывает более глубокие и длительные нежелательные явления.

Соматическая сфера

Печень и желчные пути. Производные фенотиазинов вызывают своеобразные нарушения функций печени, проявляющиеся чаще желтухой. В настоящее время почти единодушно признается, что желтуха не обусловлена токсическим поражением паренхимы печени. Исследования путем биопсии и изучение постмортального материала показали, что желтуха является обтурационной. Холестаз связан с повышенной проницаемостью желчных капилляров или билиарным тромбозом либо он наступает вследствие капиллярного отека (К. Киров и сотр., М. Ф. Смага). Вероятнее всего, желтуха является обтурационной аллергического патогенеза. Отмечается, что сходные изменения могут вызывать сульфонамиды, ауреомицин, мышьяк и метилтестостерон.

[1] Кроме того, многие «перистирующие гиперкинезии» являются затяжными, но обратимыми расстройствами (например, оральные гиперкинезы), на что указывают ряд авторов (Э. Я. Штернберг, И. Я. Гурович, Э. П. Флейс, N. Kline и др.). — *Прим. ред.*

В пользу аллергического патогенеза говорит, между прочим, появление желтухи в течение второй и третьей недели и как исключение через 5 недель с момента начала курса лечения. Известно, что в те же периоды появляются и аллергические кожные симптомы и энцефалиты. В печени находят также эозинофильные инфильтраты. Отмечается, что нет зависимости от дозы, так как в отдельных случаях желтуха возникала после приема всего 50 мг хлорпромазина.

После исчезновения желтухи прием нейролептиков можно возобновить. При повторном применении медикамента рецидивы очень редки, но, как правило, назначения трициклических препаратов следует избегать. Рекомендуется продолжать лечение нейролептиками из другой химической группы — бутирофенонов или алкалоидов раувольфии[1]. Установлено, что во время лечения производными тиоксантена и бутирофенонов желтуха наблюдается исключительно редко, вне связи с приемом медикамента. Резерпин, как правило, не вызывает желтухи. Женщины заболевают чаще. Зависимость от возраста не установлена. Не доказано также, что перенесенные в прошлом заболевания печени при курсовом лечении хлорпромазином создают предрасположение к такому виду желтухи и ухудшают течение хронических заболеваний печени.

По литературным данным, частота заболеваний желтухой непостоянна. Keup на основе большого статистического материала (300 случаев) установил, что частота заболеваний желтухой равна 1%. Наши наблюдения (Ив. Темков и сотр.) выявили 8 случаев из 500, т. е. 1,6%. С нашей точки зрения, большой интерес представляют данные Hippius (1960): при появлении фенотиазиновой желтухи неоднократно отмечалось группирование случаев в короткие по времени сроки. Автор считает, что такое «группирование» больных желтухой можно объяснить тем, что, помимо медикамента, вероятно, играют роль и какие-то другие факторы. Возможно, возникают условия, которые благоприятствуют патогенности вируса гепатита. Так, вне этих периодов «скопления» процент заболеваний желтухой составляет лишь 0,1—0,2, а в периоды «скопления» повышается до 1.

Клинически осложнение это начинается с болей при надавливании под реберной дугой, тошнотой, рвотой, головной болью и общим недомоганием. Течение желтухи сравнительно легкое, продолжительность различна, в некоторых случаях она проходит спонтанно — за несколько дней, а иногда длится месяцы, но чаще исчезает спустя несколько недель. Существуют и безжелтушные формы. Прогноз, как правило, хороший. Лишь в отдельных случаях, по данным биопсии, диагностированы цирротические изменения в печени. Описаны, хотя и очень редкие, смертные случаи от острой атрофии печени. У этих больных отмечались в анамнезе дополнительные отягощающие факторы: алкоголизм, гипоавитаминоз, истощение (К. Киров, П. Дончев и Б. Васильева).

Иногда наблюдается ускоренная реакция оседания эритроцитов. Содержание холестерина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови значительно повышено, а билирубина — повышено умеренно. Коллоидно-стабильные пробы показывают изменения в начальном периоде лечения с последующей нормализацией. Положительную пробу в начале лечебного курса нейролептиками не следует считать ни предвестником желтухи, ни признаком нарушения функции паренхимы печени. В начальной стадии лечения можно также обнаружить эозинофилию — до 20—30%.

При лечении желтухи, помимо отмены нейролептиков, применяют АКТГ и препараты кортизона. Подчеркивается, что холемическая и

[1] Согласно опыту нашей клиники (Т. С. Савичева и Д. Л. Хмелевский) и литературным данным все сказанное выше относится прежде всего к хлорпромазину. При применении других фенотиазиновых производных гепатиты встречаются значительно реже, поэтому в случае необходимости можно применять и пиперазиновые производные фенотиазинового ряда, даже такие мощные, как трифлуоперазин, флуфеназин и др., под контролем лабораторных анализов и под наблюдением терапевта. — *Прим. ред.*

печеночно-защитная терапия оказалась недостаточно эффективной. Хотя паренхима непосредственно не поражена, мы установили, что функция печени нарушена, поэтому мы рекомендуем профилактическое применение малых доз инсулина и глюкозы. Для предотвращения осложнений следует назначать холамин (феламин) и контролировать коллоидно-стабильные пробы. Однако неспецифичность последних значительно умаляет их ценность. Отклонения в этих пробах, наблюдаемые в начале лечебного курса, быстро возвращаются к норме, несмотря на то что применение нейролептиков продолжается. Как уже говорилось, нет зависимости между положительной коллоидно-стабильной пробой в начале лечения и более поздним появлением желтухи.

Кроветворная система и сосуды. Самым опасным осложнением, вызываемым нейролептической терапией, является агранулоцитоз. По данным Carfano и сотр., 40% из числа больных, у которых он развился, погибают. Чаще всего возникают легочные осложнения или сепсис. Вероятнее всего, здесь имеет значение аллергический фактор; это предположение подкрепляется появлением агранулоцитоза между 6-й и 10-й неделей с момента начала лечебного курса, причем при повторном курсе лечения теми же медикаментами агранулоцитоз может наступить раньше. Поэтому предположение, что фенотиазины оказывают токсическое воздействие, неправильно, так как продолжительное применение их очень редко приводит к таким осложнениям. Агранулоцитозом заболевают исключительно женщины старше 40 лет. Частота заболевания — от 0,1 до 0,7%.

Клиническая картина обычно проявляется остро, высокая температура, ангина, воспаление губ и полости носа. Лимфатические узлы набухают, появляются язвенно-некротические изменения в глотке и слизистой оболочке десен. Нередко кровоизлияния в желудок и кишечник, а иногда наступает картина острого живота. Развивающиеся грибковые заболевания вызывают инфильтраты. Возникают пневмонии или бронхопневмонии В картине крови отмечается отсутствие нейтрофильных лейкоцитов, количество же эритроцитов и тромбоцитов не меняется. Пунктатом костного мозга доказывается отсутствие гранулопоэза без изменений со стороны других кроветворных элементов.

Агранулоцитоз наблюдается почти исключительно во время лечения производными фенотиазина[1], поэтому, если необходимо продолжать психофармакологическое лечение, следует заменить их бутирофенонами, тиоксантенами или резерпином Взаимозависимости между величиной дозы и этим осложнением не установлено.

Лечение состоит в отмене медикамента, назначении антибиотиков с широким спектром действия и кортикостероидных препаратов. Некоторые рекомендуют переливание крови, другие считают, что трансфузии при агранулоцитозе приводят к тяжелым осложнениям.

Частота лейкопений, вызываемых препаратами фенотиазина, значительна, но в большинстве случаев, появляясь в первые недели лечения, они носят невинный характер. Тиоксантены также могут вызывать лейкопению. Лейкоцитозы встречаются редко. Чаще наблюдается эозинофилия, обычно сопровождающаяся кожной сыпью, частота ее достигает 15%.

[1] Чаще всего агранулоцитоз развивается при применении хлорпромазина. — *Прим. ред.*

Анемии при лечении нейролептиками редки. Они вызываются фенотиазинами, хлорпротиксеном, тетрабеназином и резистенты к терапии препаратами железа. Еще более редки, по данным Anglejan, тромбопении. Как исключение встречаются геморрагические диатезы. Возможно, что они обусловлены токсико-аллергическими поражениями капилляров.

В течение первой недели, а в отдельных случаях и в процессе поддерживающей терапии развиваются тромбозы. Нередко они локализуются в венах таза и ног, но могут образоваться во всех сосудах. Тромбозы возникают чаще при лечении высокими дозами медикамента. К числу индивидуально предрасполагающих факторов относятся: поздний возраст, сердечная слабость, расстройства кровообращения, расширение вен. Кроме того, длительное лежание больных способствует развитию у них гипотонии. Тромбозы являются серьезным осложнением, так как создается реальная опасность эмболии легких.

Пищеварительная система. Большинство осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта обусловлено местным раздражением более высокими дозами нейролептиков. Жалобы и симптомы: тошнота, рвота, гастрит, гастроэнтерит, диарея, запоры. Они возникают главным образом после продолжительного употребления медикаментов, чаще у мужчин, и вызываются преимущественно хлорпромазином, прометазином и хлорпротиксеном.

Cieslak описал случай кишечных колик при лечении резерпином в результате усиления перистальтики кишечника и перфорации пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Очень серьезными, но крайне редкими осложнениями являются паралитический илеус (частота 1 : 1000) и сибелиус. Иногда эти осложнения сочетаются с дизурией и анурией. Häfner сообщил о случае, когда непроходимость кишечника требовала оперативного вмешательства, но оказалась достаточной обычная консервативная терапия.

Кожные реакции. Побочные явления со стороны кожи почти всегда имеют аллергический характер. Чаще всего они встречаются между 1-й и 4-й неделей после начала лечения. Симптоматика: зуд, эритемы, макулезные и макулопапулезные сыпи, уртикарии, экземы. Описан лихеноидный дерматит, который можно считать исключением (Groth, цит. по Wagensommer). После выздоровления остается пигментация. Кожные явления чаще локализуются на лице, затем на кистях рук, груди, спине, бедрах, ягодицах.

Описаны отдельные случаи непосредственных реакций, сопровождающихся лихорадкой и шоковым состоянием. Эти явления наблюдаются чаще у лиц с предшествующей предрасположенностью к сверхчувствительным реакциям; при этом может наступить обострение имевших место ранее дерматозов. Обнаружены строго специфические антитела, но наблюдаются и групповые аллергии.

Кожные аллергические реакции встречаются преимущественно у женщин и у больных пожилого возраста. Взаимосвязи между действием отдельных нейролептиков и видом, массивностью, частотой кожных явлений не установлено. Хлорпромазин вызывает аллергические сыпи приблизительно у 5% больных, другие фенотиазины и резерпин — у 1—2%, а бутирофеноны — в исключительных случаях.

Лечение состоит в отмене медикамента и назначении гидрокортизона, кальция, антигистаминных препаратов. Нужно всегда иметь в виду, что не все сыпи, появившиеся во время лечения нейролептиками, следует ставить в этиологическую зависимость от этих медикаментов.

В настоящее время аллергические явления, вызываемые фенотиазинами, у обслуживающего персонала и больных далеко не так часты, как это было в первые годы психофармакологической эры, когда применялся в основном хлорпромазин. Видимо, новые препараты как аллергены менее опасны, что, впрочем, учитывается при их синтезе. Имеет значение и способ применения. Порошкообразный остаток выдаваемых таблеток и пульверизация жидкости при инъекциях вызывают реакции сенсибилизации. В связи с этим в настоящее время предпочитают таблетки, а инъекции используют лишь для того, чтобы вызвать необходимое в начале лечения нейролептическое затормаживание.

Часто встречающееся явление фотосенсибилизации проявляется в виде эритемы на значительном участке кожи, иногда с тенденцией к отеку; фотосенсибилизация обусловлена повышенной чувствительностью кожи к свету. Явление это продолжается в течение всего курса лечения, частота его — 10,5%; у женщин наблюдается вдвое чаще, чем у мужчин. Фотосенсибилизация обнаруживается главным образом при применении хлорпромазина и исчезает при отмене медикамента.

Ippen (цит. по Gunby) полагает, что в возникновении этого феномена участвуют два различных патогенетических механизма: фотоаллергический и фотодинамический. При аллергическом механизме лекарство становится аллергеном под влиянием света — ультрафиолетовых лучей с длиной волны от 2968 до 3020 Å. Фотодинамический эффект состоит в повышенной абсорбции света кожей, в результате чего появляются эритемы и эдемы. Наиболее сильный фотодинамический эффект наблюдается при лечении хлорпромазином. При гистологическом исследовании кожи обнаружены гиперпигментация меланином и инфильтраты вокруг сосудов. Для предотвращения этих реакций больным следует избегать солнечного облучения или надо заменить хлорпромазин другим нейролептиком.

Отеки. Они встречаются как при лечении производными фенотиазинов, так и при применении производных тиоксантенов. Cieslak считает, что отеки являются результатом поражения интимы сосудов при реакции антиген — антитело, возможно почечного или гипофизарного происхождения. Отеки локализуются вокруг лодыжек, на лице, веках и вокруг губ. Описаны случаи, когда общий отек сопровождался повышением температуры, лейкоцитозом, высокой эозинофилией и эозинофильными инфильтратами в легких. При лечении этих состояний рекомендуется замена нейролептика и назначение антиаллергических и диуретических средств. Для предотвращения отеков следует медленно повышать дозы медикамента; нужно также выяснить, нет ли в анамнезе больного аллергической готовности.

Нарушения со стороны зрения. Наиболее характерные побочные явления — мидриаз и слабость аккомодации. Оба симптома — результат преобладания трофотропного, т. е. парасимпатического, эффекта нейролептиков. Жалобы больных: быстрая утомляемость при чтении, расплывание предметов и туман перед глазами. Миоз встречается редко. В отдельных случаях наблюдается двусторонний синдром Клода Бернара—Горнера[1].

[1] В последнее время в литературе появились описания кожно-глазного синдрома (Greiner, Berri и др.) у больных шизофренией, длительно лечащихся высокими дозами хлорпромазина. Будучи проявлением общего меланоза, синдром выражается заметной окраской участков кожи, подвергающихся солнечному облучению, — от аспидно-черного до пурпурного цвета и изменениями со стороны органа зрения. — *Прим. ред.*

Имеются описания некоторых необратимых изменений в хрусталике и роговице. Barsa и сотр., как и Gunby и сотр., установили мутные точки в передней капсуле хрусталика, а также в десцеметовой и боуменовой мембранах роговицы. Интересен тот факт, что явление это наблюдается исключительно у больных, обнаруживающих фоточувствительность при употреблении фенотиазинов, в особенности при хлорпромазине. Мутные точки имеют белый и желтый цвет, реже — коричневый оттенок. В хрусталике они сгруппированы так, что образуют почти звездообразную катаракту. В большинстве случаев это осложнение не уменьшает остроты зрения и обнаруживается только при пользовании щелевой лампой. Явления эти наблюдаются преимущественно у женщин и сочетаются с остаточной пигментацией кожи.

Существуют аллергические конъюнктивиты и иридоциклиты. При комбинированном лечении ингибиторами моноаминоксидазы и имипрамином Joseph наблюдал ретробульбарный неврит, патогенез которого связан с B_6-авитаминозом. При употреблении тиоридазина необходимо тщательно следить за состоянием глазного дна, так как этот препарат может вызвать пигментный ретинит, сопровождающийся ослаблением зрения, уменьшением центрального зрения и ночной слепотой. При применении других психофармакологических средств такое осложнение не описано.

Эндокринная система. Нарушения эндокринной системы, как и другие сопутствующие явления, чаще встречаются у женщин. До настоящего времени не выяснено целостное сложное воздействие психофармакологических медикаментов на эндокринную систему.

Исследования Brauchitsch раскрыли двухфазность в действии нейролептиков на железы внутренней секреции. Во время первой фазы установлено выраженное угнетение гонадотропных гормонов, щитовидной железы и реактивное увеличение продукции АКТГ и кортизона. Первая фаза продолжается 3—4 недели и в большой степени зависит от индивидуального предрасположения.

Во время второй фазы значительно уменьшается активность передней доли гипофиза, а также уменьшается продукция глюкокортикоидов в коре надпочечников. Вместе с тем усиливается деятельность щитовидной железы. Во время этой фазы обычно наступает улучшение в течении психоза, которое обусловлено установившимся равновесием вегетативной нервной системы. Двухфазностью нейролептического воздействия на эндокринную систему обусловливается многообразие побочных явлений.

Вес тела обычно увеличивается. Кроме изменения вегетативной реактивности в сторону трофотропии, повышению веса тела способствуют дополнительные факторы: быстрое купирование двигательно-эмоционального возбуждения, ограничение движений, преодоление отказа от пищи, задержка воды в тканях. Mall подчеркивает, что при продолжительном приеме психофармакологических средств наблюдаются круглое, лунообразное лицо, полнота и кожные striae. В отдельных случаях вес тела уменьшается, что объясняется желудочно-кишечными расстройствами. Вообще умеренную полноту не следует считать побочным явлением, тогда как слабость и чрезмерная полнота относятся к осложнениям.

Нередки нарушения в менструальном цикле. Кроме меноррагии, при высоких дозах нейролептиков наблюдаются аменорея и олигоменорея. Отмечается учащение абортов, уменьшение концентрационной способности. Нередко увеличиваются молочные железы; у пожилых женщин и даже у мужчин появляется лактация. Продолжительное употребление нейролептиков может вызвать у мужчин снижение либидо

и потенции. Изменение либидо у женщин проявляется как в усилении, так и в ослаблении его.

Наблюдаются и иные вредные воздействия нейролептиков на эндокринную систему. Медикаменты эти, согласно Mall, строго противопоказаны в запоздалом пубертатном периоде с недоразвитием вторичных половых признаков, что характерно для некоторых гебефренных и пубертатных «кризов». В подобных случаях не только отсутствует лечебное действие, но нарастает аффективная лабильность. Одновременно уменьшается и выделение 17-кетостероидов. Mall считает, что психофармакологическая терапия противопоказана и при других эндокринных психосиндромах с отрицательным гормональным балансом, как, например, при пуэрперальных психозах с медленным восстановлением эстрогенной продукции, характерологических изменениях у женщин среднего возраста после удаления яичников или при депрессивных настроениях с низким уровнем эстрогенов. Наоборот, при всех состояниях с гипергормональным балансом употребление нейролептиков не связано с опасностями.

Не исключено более широкое применение психотропных средств для раскрытия некоторых неожиданных эффектов, свойственных этим препаратам. В этом плане заслуживает внимания случай, описанный И. Темелковым; женщина 42 лет, страдающая депрессией, заболела diabetus insipidus после приема лишь 1200 мг хлорпромазина. Вероятно, это явление было обусловлено индивидуальной сверхчувствительностью.

Общие и местные воспалительные процессы. В ходе лечения нейролептиками наблюдается ряд местных воспалительных процессов. Их возникновение является результатом снижения защитных сил организма под влиянием лекарств. Имеет значение величина дозы. Не установлена специфическая зависимость, связанная с видом медикамента; мужчины страдают гораздо чаще. Наблюдаются риниты, ангины, фарингиты, трахеобронхиты и даже бронхопневмонии. Этому способствуют локальные предрасполагающие факторы: уменьшение слюноотделения и набухание слизистых оболочек носа. Возникают также фурункулы, абсцессы, местные пиодермии, флегмоны, лимфадениты, синуситы, моноартриты. По данным Häfner, эти проявления наблюдаются у 5% лечившихся больных. Лечебные меры сводятся к уменьшению или отмене медикамента и применению местной противовоспалительной терапии.

Гораздо труднее диагностировать некоторые неясные фебрильные состояния, не сопровождающиеся местными воспалительными процессами. Здесь ведущая роль принадлежит относительной блокаде защитных механизмов организма, обусловленной нейролептиками; зависимость от величины дозы или от вида нейролептика не обнаружена. Нет закономерности и в отношении момента возникновения этих состояний. Осложнения эти проявляются лихорадкой и быстрым повышением температуры тела. Субъективные жалобы отсутствуют. Температура падает критически в течение 1—2 дней. Реакция оседания эритроцитов ускоренная, лейкоцитоз — от 10 000—20 000. Продолжительность приступов не превышает 3 дней. Отмена нейролептика обязательна, применяется общая противовоспалительная терапия.

Злокачественные синдромы. Психиатрическая фармакология действительно поставила врача и больного перед риском, связанным с биологическими методами лечения, когда, например, кома или эпилептиформный припадок являются показателем глубины терапевтического воздействия. Это не означает, однако, что психофармакологическое вмешательство не может вызвать состояния, опасные для жизни. Вообще любое наиболее тяжелое осложнение соматического, неврологического или психотического порядка, в отношении которых не принимаются соответствующие меры, может привести к неблагоприятному фатальному исходу. Поэтому, помимо ухудшения, связанного с «обычными» осложнениями, терапевт должен иметь в виду и так называемые злокачественные синдромы. Этим термином обозначаются тяжелые осложнения, вызываемые преимущественно мощными нейролептиками. Клиническая картина при этих осложнениях характеризуется гипертермией, дегидратацией, одышкой, помрачением сознания и даже комой. Причина этих явлений не выяснена. Предполагается, что часть из них является результатом действия лекарственных комбинаций, когда о дополнительном приеме других медикаментов ничего не известно. Возможно, это касается проявлений лекарственной сверхчувствительности [1].

Невыясненными остаются и причины некоторых очень редких внезапных смертельных случаев в процессе фармакотерапии. Об одном из таких случаев после применения комбинированного лечения тиоридазином, хлорпротиксеном и прометазином сообщил Häfner. На вскрытии установлено: отек мозга и легких, дилятация сердца, тромбозы вен и «шоковая» почка. Относительно других случаев высказываются предположения об аспирационной асфиксии или трепетании предсердий в связи с хинидиноподобным воздействием на сердце фенотиазинов (Plachta, Reinert).

Психическая сфера

Известно, что с чисто прагматической точки зрения нейролептики — медикаменты «антипсихотические». Их свойство затормаживать и даже лечить продуктивную симптоматику диалектически связано, однако, с возможностью самих лекарственных средств создавать новые психотические симптомы у больного. Возникновение сопутствующих психотических явлений и осложнений в рамках психофармакотерапии основывается на ряде теоретических положений. Прежде всего возможна трансформация существующего психоза путем воздействия психотропного медикамента — так называемый терапевтический патоморфоз. Если следовать терминологии v. Baeyer, можно определить патоморфоз как составную часть клинического эффекта. Другая возможность — возникновение новых относительно независимых от болезненного процесса психотических картин. Здесь (также по v. Baeyer) можно считать новые картины выражением собственно действия медикамента. Третья и, вероятно, не последняя возможность — реакции личности на фармакогенную активацию анормальных переживаний. Действительно, нередко в клинике мы наблюдаем «нейролептически-психотические смешанные синдромы», как их называет Ditfurth. Следует согласиться с этим автором, когда он говорит, что «мы не знаем достаточно... какую часть этих явлений нужно считать результатом собственно действия медикаментов, а какую отнести за счет персистирующих в измененной форме остатков исходного психического синдрома, и какие... связаны с психологической переработкой, отключенной от фармакологически измененной общей ситуации».

[1] К числу тяжелых осложнений относятся также описанные и советскими исследователями буллезные дерматиты (А. Б. Смулевич), токсико-аллергические реакции, которые И. Г. Равкин и сотр. рассматривают как проявления анафилаксии. — *Прим. ред.*

К наиболее типичным осложнениям психотического порядка относится депрессивный синдром. Он был известен и описан при лечении хлорпромазином уже тогда, когда этот медикамент широко вошел в клинику, но и прежде этот синдром наблюдался при лечении резерпином больных гипертонической болезнью. Нейролептический паркинсонизм, по Г. Я. Авруцкому, сопровождается депрессивным фоном настроения. По данным А. Дицовой, из 100 больных, у которых изменилась клиническая картина под влиянием нейролептиков, у 67 развился депрессивный синдром.

Трудно сказать, какой нейролептик вызывает наиболее высокий процент осложнений депрессивного характера. В этом отношении резерпин как будто занимает особое место. Доказано, что в возникновении депрессий, вызываемых этим алкалоидом, большую роль играет индивидуальное предрасположение: больные, страдающие гипертонией, у которых, по анамнестическим данным, наблюдались депрессивные состояния до лечения резерпином, заболевали медикаментозной депрессией вдвое чаще по сравнению с теми, у кого не было подобных состояний (Faucet). По материалам того же автора, частота депрессий составляет 26%. У больных пожилого возраста, как и у женщин, такие осложнения встречаются чаще.

Помимо хлорпромазина и резерпина, нейролептическая депрессия вызывается многими другими нейролептиками, такими, как тиоридазин, левомепромазин, мепазин, тиопропазат, перфеназин, прохлорперазин, ацетофеназин, флуфеназин, бензохинолизин. Особое значение имеет галоперидол [1].

Патогенез нейролептической депрессии сложен и является дискуссионным вопросом. Он широко разработан Т. А. Невзоровой. Автор находит, что «закономерным и типичным в характере воздействия психотропных средств на психотический синдром является расслоение его структуры. При «расслаивании» более сложный и более «массивный» синдром изменяется так, что один из его компонентов (например, безотчетный страх с диффузным бредом) исчезает, тогда как другой (например, депрессия), находящийся в другом «слое» по схеме А. В. Снежневского, выступает на передний план и овладевает клинической картиной. Таким образом, осевая линия психоза перемещается на более высокий уровень — изменение, которое, между прочим, соответствует более благоприятному течению болезненного процесса. Почти аналогичной точки зрения придерживается А. Б. Смулевич, который подчеркивает, что нейролептическая депрессия возникает после распада большого синдрома, в то время как при более простых синдромах депрессия не наступает.

Другая точка зрения основывается на том, что патогенез нейролептической депрессии имеет преимущественно интоксикационный характер. Так, Г. Узунов и Ив. Темков находят, что «эндогенный процесс переплетается с дополнительным экзогенным химиотерапевтическим фактором» и что «химиотерапевтическое вещество создает более легкую или более тяжелую интоксикацию, которая порождает психические явления другого типа, несвойственные основному болезненному процессу».

Необходимо считаться с тем, что есть случаи, когда в возникновении нейролептической депрессии играют роль и предрасполагающие факторы.

Клинические проявления нейролептической депрессии начинаются умеренной дистимией, проходят стадию простой депрессии и могут вылиться в развернутую картину меланхолии с типичным бредом.

[1] Клинический анализ этих явлений показывает, что прямым «депрессогенным» действием обладают хлорпромазин и резерпин, а все остальные перечисляемые авторами нейролептики как бы «проявляют» в ходе терапии имевшуюся в структуре психоза, но неотчетливо выраженную депрессию за счет редукции другой (например, параноидной) симптоматики. При этом часто депрессия выступает на первый план и поскольку на нее не действует нейролептик, начинает определять собой клиническую картину состояния, что и создает впечатление «нейролептической депрессии». — *Прим. ред.*

Своеобразие депрессии подчеркивается С. Г. Жислиным и А. Б. Смулевичем. По данным этих авторов, больные, у которых позднее наступало это осложнение, еще в начале лечения обнаруживали повышенную чувствительность к препарату, выражающуюся в ортостатизме, аллергических дерматитах, паркинсонизме, акатизии. Помимо этого, больные жаловались на «гнетущую» тоску, лежащую «камнем на сердце». Такое состояние длилось от 2 до 6 месяцев, а иногда и год. Обратное развитие наступало (как и при циклофренической меланхолии) с появления просветления к вечеру, интереса к жизни и надежды на выздоровление. У некоторых больных клиническая картина принимала облик «ворчливой» депрессии, проявляющейся в капризности, злобе, недовольстве и надоедливых жалобах. Относительным отличием нейролептической депрессии от циклофренической являются симптомы деперсонализации, дереализации и anaesthesia dolorosa. С. Г. Жислин (1962) считает специфичным для депрессии «своеобразный, близкий к физическому, соматический оттенок в жалобах больных на мучения; они ощущают их как физическое страдание, от которого стремятся освободиться как от чего-то телесного и побочного». В той же статье С. Г. Жислин говорит о «почти неврологической чистоте» депрессии при крайней скудности психотического развития.

Ив. Темков и сотр. наблюдали такие депрессии у больных шизофренией после полного отзвучания шизофренической симптоматики; у этих больных в течение длительного времени имели место картины эндогенной меланхолии с типичным бредом виновности.

Нередки сообщения о самоубийстве больных шизофренией, у которых меланхолическая симптоматика возникла под влиянием такого терапевтического патоморфоза (К. Киров, Л. Каменов).

В подобных случаях лечебные меры состоят в уменьшении или отмене нейролептиков и применении электрошока, инсулиновых ком или тимолептиков. При включении последних необходим внимательный подход в связи с возможностью обострения параноидно-галлюцинаторной симптоматики. Целесообразны и определенные профилактические меры. Так, лечение полиморфных состояний при шизофрении требует повышенного внимания, в частности рекомендуется возможно раньше назначать антипаркинсонические средства, а при появлении бессонницы и мучительной для больного акатизии — уменьшить дозы нейролептиков. Нельзя считать достоверно установленным, что мощные нейролептики реже вызывают депрессивные состояния. Все же существует тесная зависимость между паркинсонизмом и депрессивным синдромом (К. Киров, Büssow, Nahunek).

Ряд других проблем, связанных с нейролептической депрессией, рассматривается в главе о патоморфозе психозов при фармакотерапии.

Простое и делириозное помрачение сознания проявляются в различной степени. Хотя при лечении тимолептиками наиболее характерно возникновение коротких предделириозных эпизодов, развернутые делирии и длительные состояния спутанности сознания — аменции — встречаются и в процессе нейролептической терапии. В патогенезе этих осложнений участвуют один или несколько указанных ниже моментов.

1. Более высокая доза медикамента бесспорно облегчает возникновение делирия, например, такая доза хлорпромазина чаще колеблется между 600 и 1000 мг в день; доза других нейролептиков эквивалентна их нейролептической мощности.

2. Быстрое повышение дозы увеличивает вероятность наступления подобного осложнения. Здесь токсический синдром возникает не в результате кумуляции медикамен-

та; он скорее связан с невозможностью своевременной адаптации механизмов вегетативной противорегуляции. Доказательством такого понимания являются тяжелые вегетативные симптомы, участвующие в делириозном симптомокомплексе.

3. У больных пожилого возраста, особенно старше 50 лет (Helmchen, 1961), и у лиц, страдающих выраженным атеросклерозом мозга, делириозные картины развиваются чаще.

4. Большое значение в смысле предрасполагающих моментов имеет одновременное применение двух и более медикаментов. Хорошо известна опасность использования определенных комбинаций, например употребление имидобензилов после лечения ингибиторами моноаминоксидазы; одновременное применение двух или более производных фенотиазинов; нейролептиков с тимолептиками и транквилизаторами; ингибиторов моноаминоксидазы с некоторыми видами сыров и др.[1].

5. Предшествовавшее заболеванию злоупотребление алкоголем (в стадии хронического алкоголизма) способствует наступлению делирия, почти не отграничимого от алкогольного.

6. Резкое прекращение приема медикамента после длительного его употребления может вызвать делириозные состояния, которые в сущности представляют абстинентные явления[2]

7. Отрицательное воздействие оказывают эмоциональные сверхнагрузки. Так, Helmchen (1963) отмечает, что такие осложнения возникают часто после посещений больного близкими[3].

8. Известно также, что предрасполагающими факторами являются органические поражения мозга, гипо- и авитаминозы, астенические состояния различного генеза.

Не установлена отчетливая зависимость между химическим строением препарата и его нейролептической мощностью, с одной стороны, и появлением осложнений делириозного характера — с другой. Вместе с тем хорошо известно, что чем больше у нейролептика тимолептических свойств, тем вероятнее, что он будет вызывать делирий. В практике приближение нейролептиков к тимолептикам осуществляется главным образом посредством прибавления антипаркинсонических веществ. Очевидно, сущность этого процесса сводится к ослаблению холинергического действия нейролептиков путем добавления эрготропного, адренергически действующего вещества (Büssow). Делирий — наиболее характерное осложнение при лечении тимолептиками — в значительно меньшей степени присущ чистому нейролептику.

Клинические проявления делирия наступают в период между 1-й и 3-й неделей с момента начала терапии. Такой срок весьма типичен и является косвенным доказательством роли вегетативной дисрегуляции в патогенезе этого осложнения. Клиническая картина делирия, вызываемого нейролептиками, существенно не отличается от других интоксикационных делириев. Обычно под вечер больные становятся беспокойными, пугливыми, возбужденными, реже эйфоричными, они склонны к конфабуляциям. Часто встречается дизартрия. Постепенно больные теряют ориентировку во времени, месте и обстановке; затем появляются иллюзорные восприятия, галлюцинации сценоподобного характера, передвигающиеся животные. Наблюдаются повышенная потливость, тахикардия и коллаптоидные состояния. Многими авторами, а также и нами (Ив. Темков, Н. Колев, Ж. Даскалов) подчеркивается, что наличие среднего и крупного тремора наряду с другими признаками создает большое сходство с белой горячкой. Помрачение сознания выражено в умеренной степени, а у молодых людей оно скорее затуманенное. Иногда делирий протекает спокойно. Характерно, что больные живо реагируют на галлюцинации и никогда не остаются безучастными зрителями или слушателями. Часто имеет место терминальный сон. Амнезия, как правило, частичная. Делирий обычно длится несколько дней, а в отдельных случаях несколько часов.

Исход иногда фатальный, или может остаться психоорганический синдром с нарушением памяти. После отзвучания делирий чаще не оставляет никаких последствий. Некоторые авторы (Grahmann, Helmchen) отмечают, что появление делирия в ходе терапии имеет благоприятное прогностическое значение. Резидуальные синдромы в рамках деградации личности говорят больше о предшествовавших поражениях мозга сосудистой или другой природы. Интоксикационный момент играет здесь лишь дополнительную роль.

Лечебные меры в этих случаях — немедленная отмена медикамента и назначение сердечных средств, витаминов, паральдегида, а также хордиазепоксида. Профилактически рекомендуется применение галоперидола; данных о том, что он вызывает делирий, не имеется. Самым важным, однако, остается учет условий, способствующих возникновению этого осложнения. Делаются попытки применить антиадренергически действующий дигидроэрготамин.

Наблюдается сравнительно немало других необычных психотических побочных явлений, вызываемых нейролептиками. К ним относятся кататонические, каталептические, эйфорические и маниакальные состояния. Редкость этих явлений дает основание многим авторам оспаривать их прямую связь с медикаментозным воздействием, считая их более или менее случайными совпадениями собственно процесса болезни и терапии.

Такие побочные явления, как беспокойство, раздражительность, враждебность, агрессивность, обозначаются как «парадоксальные». Сюда следует отнести также одну из фаз турбулентности, возникающей в начале нейролепсии, но, видимо, правильнее считать ее явлением, идентичным преходящей акатизации, и, по всей вероятности, субъективной стороной более тяжелого неврологического синдрома. Дисфории при медикаментозном паркинсонизме, аффекты страха при дискинетико-дистонических приступах и связанные с этим ипохондрические опасения и бредовые интерпретации следует понимать как психогенные реакции на физические, неврологические и психические проявления фармакотерапии. К этим так называемым парадоксальным побочным явлениям психического характера следовало бы прибавить и обострения хронических побледневших процессов, как и возникновение острых галлюцинаторно-параноидных психозов у страдающих хроническим алкоголизмом.

Кроме побочных явлений психотического характера, в ходе терапии нейролептиками наблюдаются и непсихотические. Некоторые больные отмечают ослабление памяти и видят в этом результат действия медикамента. Такая вероятность весьма проблематична, несмотря на то что некоторые экспериментально-психологические исследования показали, по крайней мере в начале лечебного курса, «фармакогенное снижение памяти». Истина в том, что ограничение психической активности под влиянием нейролептиков больные расценивают как «забывчивость». Есть указания на положительное воздействие нейролептиков на функции памяти, что следует вернее считать конечным результатом лечения, когда мнестические функции реинтегрируют у больного после того, как он освободился от психоза.

---

[1] В нашей стране «тимо-нейролептический» синдром, который возникает у больных пожилого возраста при комбинированном применении нейролептиков и антидепрессантов и проявляется в виде делирия, сочетающегося с тяжелыми вегетативно-соматическими расстройствами, описан И. Я. Гуревичем и Э. Г. Кельмишкейтом. — *Прим. ред.*

[2] В этих случаях речь идет, по-видимому, не об истинной абстиненции, а о так называемом «синдроме отнятия», возникающем при разных видах медикаментозной терапии после внезапного прекращения приема высоких доз препарата. — *Прим. ред.*

[3] Этот фактор вряд ли может быть отнесен к числу патогенетических. — *Прим. ред.*

В процессе терапии нейролептиками наблюдается довольно странный феномен — активация сновидений. Это происходит между 5-м и 15-м днем с момента начала лечения. Сновидения учащаются, становятся более беспокойными, хаотичными, пластичными и производят на больных глубокое впечатление. Эмоциональная окраска сновидений преимущественно отрицательная, сновидения сопровождаются аффектом страха. Явление это встречается лишь при употреблении слабых нейролептиков.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Нервная система

Побочные явления, вызываемые антидепрессантами, обусловлены в большой степени природой конечного воздействия этих препаратов на вегетативную нервную систему, т. е. эрготропного, иначе говоря, адренергического, симпатикотропного, холинолитического, атропиноподобного.

Selbach (1964) предполагает, что участие вегетативной нервной системы при употреблении так называемых трициклических тимолептиков (группа имипрамина) осуществляется посредством сенсибилизации симпатических синапсов, а при применении ингибиторов моноаминоксидазы — скоплением моноаминов. Конечный эффект, вызываемый обоими видами соединений, — эрготропный.

Одно из наиболее серьезных осложнений, наблюдающихся при лечении этой группой препаратов, — эпилептиформный припадок. Предрасполагающие факторы различны: органические поражения мозга, лоботомия, многократное применение электрошока и др. Появлению припадков способствуют также высокие дозы препарата или быстрое их повышение. Резкое прекращение приема антидепрессанта, если он применялся в высоких дозах, опасно. Эпилептиформные припадки наступают и у больных, в анамнезе которых не было судорожных явлений; припадки эти наблюдаются чаще при употреблении имипрамина, чем при лечении ингибиторами моноаминоксидазы. Дети более чувствительны к антидепрессантам, поэтому у них нередко развивается эпилептический статус. У больных эпилепсией независимо от регулярного приема противосудорожных средств может участиться ритм припадков. Лечебные меры обычно сводятся к отмене медикамента. При эпилептическом статусе применяют инъекции барбитуратов, диазепам по 10 мг (повторить спустя 1—2 часа) и дифенилгидантоин в дозе 150—250 мг внутривенно (через несколько часов ввести еще 150 мг внутримышечно).

В связи с этим осложнением заслуживают внимания некоторые данные электроэнцефалографических исследований. Почти у всех лечившихся имипрамином через 10—11 дней обнаруживается уменьшение альфа-компонентов в основном ритме. В дальнейшем последний нормализуется (Horanyi). Реже отмечаются признаки готовности к судорогам генерализированного либо очагового характера (Jacob). Кроме этого, на электроэнцефалограмме можно видеть медленные волны или дизритмию с появлением тета- и даже дельта-волн (Wagensommer). В данном случае рекомендуется внимательное наблюдение за больным, поскольку возможны резидуальные болезненные явления.

Тремор, вызываемый антидепрессантами, обычно не считается экстрапирамидным симптомом. Тремор этот мелкий, больше выражен в пальцах рук, не изменяется при движениях.

Антидепрессанты в обычных дозах не вызывают осложнений со стороны экстрапирамидной системы. Однако при употреблении очень высоких доз эти препараты могут, хотя и резко, вызывать нейролептические проявления, включая паркинсонизм. Kuhn, имеющий огромный опыт в этой области, утверждает, что, пока имипрамин применяется в тимолептических, т. е. в умеренных, дозах, он не вызывает нейролепсии, тогда как прием имипрамина в более высоких дозах может привести к нейролептическим проявлениям. Эта особенность тимолептиков позволила ряду авторов объединить их в одну группу с нейролептиками.

При лечении имипрамином и ингибиторами моноаминоксидазы редко наблюдаются хореиформные гиперкинезы, атаксия и гиперрефлексия. Предполагается, что гиперкинез — проявление возбуждения стриатума в противоположность нейролептикам, вызывающим его торможение.

Описаны побочные явления со стороны периферической нервной системы при лечении имипрамином и ипрониазидом. Это касается парестезий в конечностях, невралгий и невритов. В связи с этими побочными явлениями рекомендуется профилактический прием витамина B_{12}.

Наиболее часто встречающиеся побочные явления и осложнения, вызываемые антидепрессантами, связаны с вегетативной нервной системой. К ним относятся симптомы как гиперсимпатического характера (головная боль, головокружение, сухость во рту, отсутствие аппетита, потливость, тахикардия, запоры или диарея, импотенция, мелкий тремор, беспокойство, бессонница, возбуждение), так и (но реже) гиперпарасимпатического (утомляемость, сонливость, отсутствие инициативы, снижение артериального давления, коллаптоидные состояния, повышение аппетита, увеличение веса тела). Наблюдающуюся нередко дисрегуляцию вегетативных функций не всегда можно бесспорно отнести за счет болезненно возбудимой деятельности одного из компонентов этой системы.

К частым побочным явлениям, вызываемым этой группой медикаментов, относятся также нарушения регуляции кровообращения. Как и при употреблении нейролептиков, спустя 2—3 недели с момента начала лечебного курса снижается систолическое и диастолическое давление; но позднее — после адаптации вегетативной нервной системы к медикаментозному стрессу — давление крови возвращается к норме. Тяжелые коллаптоидные состояния возникают главным образом при употреблении имипрамина и ипрониазида. Этому способствует ряд условий: поздний возраст больного, поражения сосудов, высокие дозы медикаментов, резкое повышение или снижение обычной дозы, резкое прекращение лечения, неравномерное распределение дозы медикамента в течение дня, парентеральное введение, одновременный прием фенотиазинов. Очевидно, тип антидепрессивного препарата почти не имеет значения для характера вегетативной реакции. Различия, связанные с полом, не установлены. Кроме центрально обусловленного нарушения кровообращения, происходит и прямое влияние на сосудистую иннервацию.

Врач должен иметь в виду, что ингибиторы моноаминоксидазы могут вызвать не только гипотонию, но и повышение артериального давления, а иногда привести к гипертоническому кризу. Villiers описал три аналогичных симпатикокомплекса, имеющих промежуточные преходящие формы.

Первый синдром проявляется приступообразными головными болями, повышением артериального давления, бледностью, ознобом, тугоподвижностью мышц шеи и коллапсом. Клинически картина сходна с симптомами субарахноидального кровоизлияния, но спинномозговая жидкость чиста.

Второй синдром напоминает кризы при феохромацитоме: внезапное сердцебиение, гипертония, потливость, побледнение, головная боль, коллаптоидное состояние, бради- и тахикардия.

Третий синдром покрывается картиной субарахноидального или даже внутримозгового кровоизлияния. При этих кризах доза и длительность лечения ингибиторами моноаминоксидазы не относятся к предрасполагающим факторам. Наоборот, возникновение

кризов облегчается одновременным применением симпатикомиметических медикаментов (эфедрин, амфетамин).

Этому способствует также одновременное употребление в пищу некоторых пикантных сортов сыра, бобов, алкоголя. Есть больные, у которых не бывает кризов, несмотря на то что они случайно приняли одновременно амфетамин и ингибиторы моноаминоксидазы. Это служит доказательством, что в возникновении выше описанных синдромов играет роль индивидуальное предрасположение.

Патогенез гипертензивных кризов, возникающих во время лечения ингибиторами моноаминоксидазы, объясняется тем, что моноаминоксидаза — энзим, необходимый для инактивации прессорных аминов. Угнетение данного фермента лекарственными или иными веществами приводит к опасному повышению уровня этих аминов. Одновременное применение симпатикомиметиков является результатом суммирования прессорного действия на иннервацию периферического кровообращения. Аналогичное действие оказывает и высокое содержание тирамина в некоторых сортах сыра. Здесь не исключено участие и других механизмов.

По данным английской статистики, основанной на наблюдениях над 21 582 больными, лечившимися ингибиторами моноаминоксидазы, частота гипертензивного синдрома составляет 0,27% (цит. по Villiers). Кроме смертных случаев, описаны и остаточные неврологические поражения: афазия, гимипарез, атетоз, очаговая эпилепсия.

Профилактика гипертензивных кризов сводится к запрету на период лечения ингибиторами моноаминоксидазы употребление алкоголя, сыра, эфедрина, петидина. При гипотонических состояниях, вызываемых тимолептиками, не следует назначать норадреналин, поскольку периферические синапсы могут быть сенсибилизированы к последнему. В этих случаях рекомендуются инфузии с гипертензином и плазменными заменителями (см. табл. 14). Профилактика коллаптоидных состояний заключается в выполнении общих правил: постепенное повышение дозы медикамента и соблюдение постельного режима.

Наблюдаются неприятные побочные явления в виде сухости слизистых оболочек полости рта и носа, сопровождающиеся горько-металлическим вкусом во рту, что встречается почти у половины больных, лечившихся имипрамином и ипрониазидом. Иногда из-за набухания слизистой носа затруднено носовое дыхание. Уменьшение слюноотделения способствует возникновению глоссита, стоматита и паротита.

В начале лечебного курса зачастую имеют место обильное потоотделение, приливы жара, озноб и головная боль. Ощущение усталости и потребность во сне часто вызываются имипрамином и почти отсутствуют при лечении ипрониазидом. По сравнению с остальными тимолептиками самым сильным снотворным эффектом обладает амитриптилин. Наоборот, имипрамин и ингибиторы моноаминоксидазы нередко вызывают бессонницу и чувство беспокойства.

Нередко больные жалуются на частые позывы к мочеиспусканию или затруднение его в результате медикаментозно обусловленного ослабления тонуса m. detrusor. Этому способствует латентная гипертрофия предстательной железы и переполнение мочевого пузыря по утрам. Лечебные меры: по возможности отмена медикамента, при необходимости катетеризация, применение дорила и простигмина.

Имипрамин, амитриптилин и ипрониазид вызывают угнетение эрекции и эякуляции.

Соматическая сфера

Побочные явления, вызываемые тимолептиками, мало отличаются от побочных явлений, присущих нейролептиками, но они не столь многообразны и встречаются реже. Это относится в известной степени и к области неврологических проявлений.

Желудочно-кишечные расстройства — прежде всего результат нарушений вегетативной регуляции, вызываемой медикаментом. Они не часты и ограничиваются болями в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, диареей и запором. Последний встречается чаще, так как запор с самого начала наблюдается в клинической картине меланхолии.

Ингибиторы моноаминоксидазы, преимущественно ипрониазид, в результате длительного применения высоких доз иногда вызывают токсическую желтуху, которая носит гепатоцеллюлярный характер с некрозом паренхимы и лимфатическими инфильтратами в перипортальных областях. В отдельных случаях наблюдается острая желтая атрофия печени. В связи с этим тяжелым осложнением данный препарат почти изъят из употребления. Имипрамин также может вызывать желтуху, но она, подобно фенотиазиновой, имеет обтурационный характер. Данные биопсии показывают наличие аллергического холангиолита с набуханием мелких желчных капилляров, билиарных тромбозов и перикапиллярного отека, при этом клетки печени, как правило, не поражены. Легче протекает желтуха, вызываемая имипрамином, чем ипрониазидом.

Лечение желтухи, вызванной ингибиторами моноаминоксидазы, состоит в отмене медикамента, соблюдении печеночной диеты, применении витаминов В-комплекса, липотропных веществ и белковых гидролизатов. При заболевании желтухой во время лечения имипрамином, помимо отмены медикамента, рекомендуется назначение АКТГ или кортизона.

При употреблении тимолептиков в противоположность нейролептикам больные предъявляют некоторые жалобы со стороны сердца. Так, прием имипрамина и амитриптилина вызывает стенокардические явления, которые при лечении ингибиторами моноаминоксидазы отмечаются лишь при передозировке. Из объективных данных, помимо аритмии, обнаружены изменения на электрокардиограмме. Волна *T* снижается в I и II отведении, расстояние *PQ* удлиняется. Больные обычно ощущают сердцебиение и тяжесть в области сердца. Неприятной для больных является тахикардия, которая возникает чаще при употреблении амитриптилина, поэтому он противопоказан при сердечной недостаточности. Связь между возникновением инфаркта миокарда и лечением имипрамином не установлена.

Имипрамин в отличие от других антидепрессантов вызывает флеботромбозы и эмболии. Это обстоятельство явилось поводом к поиску взаимосвязей между возникновением флеботромбозов и химической структурой имипрамина. В этом отношении подчеркивается близость его к фенотиазинам, вызывающим тромботические процессы.

Агранулоцитоз — очень опасное осложнение, наблюдаемое при лечении не только нейролептиками, но и антидепрессантами (преимущественно при употреблении имипрамина). Клиническая картина не отличается от агранулоцитоза, вызываемого фенотиазинами. Патогенез считается аллергическим. Чаще появляется у женщин старше 50 лет между 6-й и 10-й неделей лечебного курса. Зависимость от дозы меди-

камента не установлена. В 40% случаев наблюдается фатальный исход. Профилактически следует регулярно контролировать кровь (количество лейкоцитов) у пожилых женщин. Преходящие лейкопении не представляют опасности. Частота эозинофилий составляет 60—70%. Аллергическая обусловленность их доказывается положительным воздействием кортизона. Возможно появление коллагенозов, но причинная связь не обнаружена. Ипрониазид вызывает тяжелые анемии с пойкилоцитозом, анизоцитозом и полихромазией.

Имипрамин часто вызывает аллергические дерматиты независимо от величины дозы. Эти явления наблюдаются у лиц преимущественно со склонностью к подобным реакциям. В первые недели лечения возникают общий зуд, эритемы, упорные экзантемы, генерализированные уртикарии, отеки, иногда общий зуд сопровождается видимыми изменениями. В отдельных случаях происходит быстрая реакция с ознобом и шоковым состоянием. В крови можно обнаружить увеличение эозинофильных клеток. Лечение: отмена препарата и назначение антигистаминных средств.

Во время лечения имипрамином также наступает фотосенсибилизация. Очевидно, и здесь играет роль сродство имипрамина с фенотиазином. Даже короткое пребывание на солнце вызывает на открытых частях тела эритему, сопровождающуюся отеком. В отличие от аллергических сыпей эти эритемы продолжаются во время приема медикамента и исчезают спустя несколько дней после отмены его. Амитриптилин и ингибиторы моноаминоксидазы не вызывают подобных реакций[1].

Изменения веса тела обусловлены преимущественно психическим состоянием больного. Так, похудание — в меньшей степени результат медикаментозного воздействия; скорее оно связано с возбудимостью, вызываемой тимолептиками. Полнота отчасти зависит от повышения аппетита, а отчасти — задержкой воды в тканях. На лице и вокруг лодыжек образуются отеки; некоторые авторы считают их ангионевротическими, другие — эндокриннообусловленными.

Осложнения со стороны глаз имеют вегетативное происхождение. Наблюдаются нарушения аккомодации в результате гиперпарасимпатикотонии. Больные видят окружающее как бы в тумане и быстро устают при чтении. Имипрамин вызывает мидриаз (Lauber), который, по нашим данным, часто наблюдается при употреблении препарата траусабуна.

Эндокринные изменения те же, что и при лечении нейролептиками; они чаще встречаются у женщин. Проявления: нарушение менструального цикла, набухание грудей, появление лактации. Предполагается, что в возникновении этих явлений участвует система гипофиз — кора надпочечников. Кроме того, установлено, что у больных диабетом имипрамин и ипрониазид снижают уровень сахара и крови и повышают переносимость глюкозы.

Антидепрессанты вызывают у обслуживающего персонала зуд кожи и аллергические симптомы, но значительно реже, чем нейролептики.

К сопутствующим явлениям следует отнести и известные изменения, устанавливаемые лабораторным путем. Пробы коллоидной стабильности сыворотки часто обнаруживают отклонения. Фосфатаза и трансаминаза

[1] Частота агранулоцитоза, аллергических дерматитов и фотосенсибилизации при применении тимолептиков значительно ниже, чем при лечении хлорпромазином. — *Прим. ред.*

сыворотки увеличиваются приблизительно на 14%. После более продолжительного лечебного курса эти отклонения исчезают. Не установлен также параллелизм между изменениями, обнаруженными в печеночных пробах, и поражением самой печени.

Психическая сфера

Антидепрессивные препараты вызывают нежелательные побочные явления психотического характера в значительно большей степени, чем нейролептики. Интересен тот факт, что при лечении как антидепрессантами, так и нейролептиками пригодность данного препарата для устранения «естественно» возникшего психоза находится в единстве с противоположной тенденцией — его свойством вызывать «искусственные» психозы.

Появление делириозного синдрома различной интенсивности очень характерное осложнение при тимолептической терапии. Синдром этот (хотя он и неспецифичен) настолько характерен и ярок, что позволяет считать делирий одним из основных компонентов предлагаемого понятия тимолепсии (Heinrich, 1965). Частота его различна и зависит от того, учитываются ли только выраженные делирии или в статистику включаются состояния спутанности сознания, возникающие под вечер или по ночам. Предрасполагающие факторы почти те же, что и для делириев нейролептических. Делириозный синдром встречается чаще у лиц пожилого возраста, в особенности страдающих органическим заболеванием головного мозга. Решающее значение здесь имеет и быстрое повышение дозы, но, хотя и реже, делирий может наступить и при употреблении более низких доз. Прием антидепрессантов одновременно с производными фенотиазина также способствует появлению этого осложнения. Резкое прекращение лечения или параллельный прием даже люминала с антидепрессантами вызывают состояния, близкие к абстинентным, клинически проявляющиеся как делириозные.

Предвестники делирия преимущественно субъективные: ощущение слабости, тошнота, потеря желаний и интересов; объективные предвестники делирия — средний или крупный тремор рук и непостоянная ригидность мускулатуры. Симптомы развернутого делирия: двигательное беспокойство, помрачение сознания, страха, эйфорическое настроение или апатия, бредовые высказывания, зрительные и тактильные галлюцинации. Помрачение сознания не глубокое по сравнению с делириозными состояниями другого генеза. Некоторые больные испытывают зрительные галлюцинации (чаще видят животных), отличающиеся пластичностью, подвижностью. Неоднократно подчеркивалось сходство делирия, вызываемого импрамином, с делириумом, возникающим в результате атропиновой интоксикации. Тремор, ригидность, миоклонии и автоматические ритмичные движения рук, наблюдающиеся очень часто в клинической картине этих осложнений, говорят об участии ствола мозга в патогенезе данного симптома. Helmchen (1961) обращает внимание на изменчивость форм делирия. Так, повышенная активность экстрапирамидного характера на фоне ясного сознания может внезапно перейти в генерализованное бесцельное возбуждение, сопровождающееся глубоким помрачением сознания. Возможны и обратные переходы. В этих наблюдениях, помимо данных электроэнцефалографии и пневмоэнцефалографии, Helmchen видит известные основания для признания стволовой локализации делириозного синдрома.

Особенно характерны аментивные картины при интоксикациях, вызываемых амитриптилином. Чаще всего имеет место: обнибуляция, инкогеренция мышления, парафазические нарушения речи, двигательное беспокойство.

В некоторых случаях исход может быть фатальным. Период помрачения сознания сопровождается обычно последующей частичной амнезией. Интересно то, что более бурные проявления делирия иногда следуют за улучшением психотического состояния; теоретическое и практическое значение этого вопроса рассматривается в другом разделе книги. Медленно развивающиеся ночные эпизоды заканчиваются фазой глубокого истощения и нередко приводят к необратимым изменениям личности (потеря инициативы, поглупение, нарушение памяти), обозначаемым как «органический психосиндром».

Лечение и профилактика практически идентичны соответствующим мероприятиям при нейролептическом делирии.

Серьезное осложнение представляет появление галлюцинаторно-параноидных шизофреноподобных синдромов, также являющихся характерной особенностью спектра действия тимолептиков. Подобные картины наблюдаются у больных шизофренией, принимавших антидепрессанты, в связи с тем, что ведущий депрессивный синдром был неправильно диагностирован как циклофренический. Чаще такие свойства обнаруживают и ингибиторы моноаминоксидазы, применявшиеся после имипрамина и амитриптилина.

Свойство антидепрессантов вызывать галлюцинаторно-параноидные синдромы используются, хотя и не совсем часто, с диагностической и терапевтической целью. Heinrich (1964) предлагает назначать антидепрессанты депрессивным больным, когда есть подозрение, что они страдают шизофренией, однако такой диагноз по имеющейся симптоматике поставить нельзя. Следует выждать от одной до трех недель, когда после применения антидепрессантов исчезает меланхолическая симптоматика и произойдет фармакогенная активация характерных для шизофрении симптомов. Тот же автор рекомендует применение тимолептиков и при бледных, медленно протекающих шизофренических процессах со скудной продуктивной симптоматикой с тенденцией к снижению личности; автор считает, что «фармакогенная активация осветит» и приведет в движение торпидный процесс, сделает его более доступным биологической и нейролептической терапии. Подробнее эти данные рассматриваются в разделе о лечении шизофрении.

Появление параноидно-галлюцинаторной симптоматики отмечено и при лечении антидепрессантами больных, страдающих другими психозами, чаще возникающих на почве хронического алкоголизма. По-видимому, этот вид побочных явлений следует считать не активацией «латентных» шизофренических процессов, а токсическими психозами, протекающими на фоне ясного сознания на другом уровне в отличие от делириозно-аментивных картин (А. В. Снежневский, 1961).

На еще более высоком уровне развивается и другое осложнение — маниакальный синдром. Гипоманиакальные или чисто маниакальные состояния возникают несомненно чаще у больных меланхолией, лечившихся тимолептиками, чем у не лечившихся или у тех, кто лечился электрошоком. Зависимость от действия медикамента, помимо частоты смены фаз, доказывается еще и тем обстоятельством, что уменьшение дозы или отмены тимолептика снова приводят к депрессии. Смена фаз происходит внезапно или постепенно, после чего наступает развернутое маниакальное состояние, проявляющееся скачкой мыслей, обостренным

вниманием, повышенным настроением, стремлением к деятельности и непрерывным разговорам и т. п.

Смена фаз, обусловленная антидепрессивной терапией, требует рассмотрения вопроса о том, «не является ли маниакальный синдром, вызванный тофранилом, проявлением конституционального предрасположения либо эндогенным или экзогенным синдромом, возникающим в связи с токсическим действием тофранила». Этот вопрос был поставлен М. А. Гольденбергом в 1962 г. Автор считает, что маниакальное состояние, развившееся во время лечения тофранилом, представляет собой экзогенный синдром, но, говоря о появлении маниакального состояния у больных, не страдающих циклофренией, он отмечает, что «поскольку у больных наблюдается такой эмоциональный синдром, как депрессивный, нельзя исключить возникновение контрастно-маниакального состояния эндогенного происхождения». М. А. Гольденберг, напоминая о сходстве тофраниловой мании с атебриновой, считает наступление ремиссии после перехода в маниакальную фазу у больных, лечившихся тофранилом, благоприятным прогностическим признаком. По Flegel, перелом в настроении больше связан с особенностями, присущими болезни, чем с воздействием медикаментов. Вопрос этот может быть решен лишь после того, как будут собраны материалы наблюдений над большим количеством больных, страдающих чистыми периодическими меланхолиями по Leonhard. В настоящее время только Schulze категорически утверждает, что ни разу при чистой меланхолии не наблюдался переход в маниакальное состояние. С нашей точки зрения, циклофрения, протекающая до лечения тимолептиками, лишь в меланхолической фазе может под влиянием изменения обмена веществ, вызываемого этими препаратами, смениться другой фазой и в дальнейшем приобрести альтернирующий характер.

Одно из очень серьезных как в теоретическом, так и в практическом отношении нежелательных побочных воздействий тимолептиков — изменение течения и интенсивности симптомов циклофренических психозов. Это согласуется и с нашим материалом (Ив. Темков с сотр., Ив. Темков, 1967).

Представляет интерес опыт Венской школы по систематизации патоморфоза циклофрении, обусловленного воздействием тимолептиков. Так, Arnold (1965) считает, что патоморфоз этого заболевания протекает в трех различных формах. Во-первых, изменения характера течения психоза автор определяет «как патологическое пограничное равновесие», т. е. когда у больного отсутствуют симптомы заболеваний. Однако снижение дозы медикамента тотчас влечет за собой возникновение продромальных депрессивных симптомов, повышение же дозы устраняет симптоматику и т. д. Во-вторых, возникновение «лабилизации», т. е. появление впервые у данного больного гипоманиакальных реакций и переход к непрерывной смене гиподепрессии и гипомании. В-третьих, «нарушение периодичности», когда ритмичное появление фаз, например весной, заменяется фазами, далеко не ритмичными в отношении сезонности и продолжительности.

Помимо перечисленных выше характерных и синдромологически оформленных явлений, могут возникнуть и особые состояния беспокойного страха, возбуждения, дисфорических явлений, параноидной настроенности, а также зрительные, слуховые и тактильные галлюцинации.

К побочным явлениям психического характера нужно отнести возрастающую опасность самоубийства при применении тимолептиков. Учащению суицидальных попыток способствует то обстоятельство, что двигательное расторможение и преодоление меланхолической абулии возникает до того, как у больного исчезла бредовая интерпретация окружающего, или до того, как у него улучшилось настроение. Важную роль в возникновении диссоциаций в симптоматике меланхолии играет замедленное действие тимолептиков в сравнении с электрошоковой терапией.

Благодаря этому замедленному действию и создаются условия для осуществления суицидальных попыток. Разумеется, помимо упомянутых факторов, частота этих инцидентов увеличивается и в связи с преждевременной выпиской больных из стационара, а также вследствие расширения показаний к амбулаторной терапии меланхолий. К указанному

следует прибавить и тот факт, что нередко маниакальных больных выписывают из больницы в состоянии ремиссии или после отзвучания гипоманиакальных явлений; в домашней обстановке у таких больных может быстро развиться депрессия, во время которой возможны попытки к самоубийству.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ

Побочные явления и осложнения, вызываемые транквилизирующими средствами, встречаются значительно реже и более слабо выражены, чем соответствующие проявления, вызываемые нейролептиками и тимолептиками. Слабая токсичность транквилизаторов обусловливает и не резкую выраженность вегетативных симптомов. Имеет значение и отсутствие у транквилизаторов каталептических свойств и других массивных воздействий на экстрапирамидную систему. Все же нужно иметь в виду, что передозировка или отмена медикаментов после продолжительного употребления их могут вызывать у больного неприятные ощущения и клинически уловимые осложнения.

Нервная система

Более выраженные побочные явления со стороны нервной системы наступают главным образом при приеме высоких доз или при хронической интоксикации в связи с наркотическим привыканием к лекарству. В подобных случаях угнетение спинномозговых полисинаптических рефлексов вызывает расслабление мускулатуры. По этой причине могут возникнуть и проявления, напоминающие атаксию, и, что особенно неприятно, затруднения при глотании и речи (дизартрия). Нарушение акта глотания носит паретический характер и хорошо поддается воздействию простигмина. Частые жалобы на головокружение также обусловлены расслаблением мышц. Вегетативные явления выражены слабее, они проявляются сухостью во рту, запорами, недержанием мочи и кала. Атония мочевого пузыря — осложнение, наблюдаемое лишь при употреблении хлоридазпоксида.

Побочные явления со стороны зрения — нарушение аккомодации, двоение в глазах.

Соматическая сфера

При пероральном приеме медикаментов больных нередко беспокоит тошнота, сопровождающаяся головной болью и общей слабостью. У 6% больных, лечившихся транквилизаторами, встречаются запоры, очень редко возникает обострение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (Hollister).

Коллаптоидные состояния наблюдаются реже, кроме того, они менее опасны, чем коллапсы, вызываемые нейролептиками и тимолептиками. Аллергические явления обнаружены у 1—2% больных из общего числа лечившихся, часть из этих явлений — кожные: преходящие эритемные, морбилиформные или петехиальные сыпи, зуд, уртикарии, ангионевротические отеки, острый дерматит. Наблюдаются сосудистые формы пурпуры, а также активация диссеминированной волчанки. Все побочные явления этой группы возникают в первые дни лечебного курса главным образом под влиянием мепробамата. У многих больных эти

явления сопровождаются лихорадкой и даже бронхоспазмами. Описаны некоторые случаи перекрестной сенсибилизации.

Часть побочных явлений носит сосудистый характер. Так, Kähler наблюдал геморрагический диатез спустя 8 дней после начала лечения мепробаматом, закончившийся летально от апластической анемии.

Представляет интерес побочное явление в виде так называемого мепробаматного ревматизма. Он встречается в половине случаев и развивается между 2-м и 8-м днем с начала лечения. Возникает ограничение движений в плечевых и коленных суставах, ощущение боли и напряжения во многих мышцах. В некоторых случаях наблюдаются признаки воспаления суставов, что иногда сопровождается лихорадкой, ускоренной реакцией оседания эритроцитов и кожной сыпью.

Следует подчеркнуть, что все соматические осложнения, вызываемые транквилизаторами, обратимы.

Психическая сфера

В первые дни лечения транквилизаторами может наступить легкая утомляемость, сонливость, ослабление сосредоточенности и снижение внимания. Ощущение усталости в различной степени — наиболее частое побочное явление при приеме транквилизаторов, что вызвано отрицательными эмоциями в связи со снижением умственной работоспособности. Эти явления наблюдаются у 50% больных, лечившихся транквилизаторами[1]. Индивидуальная чувствительность к препаратам различна и не находится в строгой зависимости от дозы медикамента.

При резкой передозировке и при длительном приеме, граничащих со злоупотреблением, появляются жалобы на отсутствие аппетита, дисфорические изменения настроения, нарушение запоминания и репродукции и (в очень редких случаях) даже делириозные картины. Помимо этого, при хронической интоксикации могут возникнуть симптомы парадоксального характера: возбуждение, бессонница, судороги мышц. Злоупотребление транквилизаторами может перейти в наркоманию, развитию которой способствует, кроме особенностей личности и соответствующей ситуации, также эйфоризирующее воздействие некоторых транквилизаторов. В таких случаях резкое прекращение приема лекарства влечет за собой абстинентные явления: бессонницу, головную боль, рвоту, тремор, судороги мышц, общую слабость, головокружение, генерализированные эпилептиформные припадки. Иногда возникают острые психозы, напоминающие белую горячку или депрессии с суицидальными намерениями. Абстинентные картины развиваются и при замене медикамента плацебо.

В связи с возможностью привыкания к медикаментам в литературе отмечаются известные различия в отношении употребления седативных медикаментов у американцев и европейцев. Утверждают, что неврозы у американцев проявляются преимущественно в области моторики, поэтому мепробамат нашел широкое распространение в США; невротические заболевания у европейцев связаны главным образом с вегетативной сферой, что обусловило их склонность к употреблению производных фенотиазина и к препаратам раувольфии, тропизм которых к стволовым центрам автономной нервной системы известен. Здесь следует подчеркнуть, что в этих наблюдениях хотя и нет закономерности, но, вероятно, содержится доля истины. Эти данные в такой же мере истинны, в какой про-

[1] Описанные жалобы встречаются реже у больных, лечащихся диазепамом. *Прим. ред.*

явления неврозов (в известной мере и психозов) подчинены конкретным влияниям данной социальной среды: так как личность максимально общественно и минимально биологически детерминирована, невротические проявления людей из различный культурно-бытовой среды крайне своеобразны.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПСИХОСТИМУЛЯТОРАМИ

Побочные явления чаще вызываются такой группой психостимуляторов, которые оказывают свое действие путем непосредственного возбуждения элементарных психических функций, а именно — группой амфетамина и родственных ему веществ.

Нервная система

Со стороны нервной системы часты субъективные жалобы больных на головокружения. Объективные симптомы связаны с возбуждением: дрожь в ногах и руках, расширение зрачков, тетаноидные приступы, хореиформные гиперкинезы, судороги в различных группах мышц.

Соматическая сфера

Побочные явления со стороны внутренних органов и систем возникают не только при передозировке медикамента и хроническом употреблении его, но и при приеме лечебных доз (хотя и реже), если имеет место индивидуальная сверхчувствительность.

Побочные явления со стороны соматической сферы можно разделить на следующие группы:

а) со стороны пищеварительной системы — тошнота, рвота, отсутствие аппетита, сухость во рту и другие неопределенные желудочно-кишечные жалобы;

б) сердечно-сосудистые симптомы—учащенный пульс, сердцебиение, экстрасистолы, а также повышение или понижение артериального давления; последнее сопровождается коллаптоидными состояниями, приступами стенокардии;

в) поражения кроветворной системы — апластическая анемия;

г) изменения сексуальных функций проявляются в болезненно возбужденном либидо, а затем и в импотенции;

д) нарушения общего характера — слабость, вялость, астения.

Психическая сфера

Некоторые психостимуляторы, в особенности амфетамины, вызывают разнообразные осложнения психического и психотического характера. Побочные явления представлены здесь от легких церебрастенических (неврастеноподобных) реакций до тяжелых, переходящих в необратимые психотические картины со снижением личности.

Нередко наблюдаются эмоциональная неустойчивость и нарушения сна. Характерная особенность — стремление к движению и деятельности на фоне эйфорического настроения. Кроме элементарной возбудимости и беспокойства, встречаются и переходящие психозы с делириозно-депрессивным обликом (Lemere). Этот же автор утверждает, что клинические, патологоанатомические и лабораторные данные говорят о возникновении поражений в головном мозге длительного характера.

Реже наблюдаются осложнения в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, которые трудно отграничить от параноидно-галлюцинаторных картин при шизофрении.

Особое место занимает своеобразный бред, возникающий при употреблении метамфетамина (первитин). Случай этот описан Daube (цит. по Panse). Заболевшему, врачу по профессии, казалось, что из его кожи выползают червячки, он исследовал кусочки своей кожи под микроскопом. Одновременно больной испытывал слуховые галлюцинации и высказывал опасение, что его отравят.

Значительный теоретический интерес вызывают частые параноидные картины, возникающие в результате продолжительного злоупотребления амфетамином. Впрочем, подобные психотические картины наблюдаются и после однократного употребления препарата. Такие тяжелые осложнения были описаны в английской и американской литературе; после второй мировой войны частота их угрожающе возросла в Японии. По данным Йошимото (цит. по Panse), в Японии к 1951 г. около миллиона человек злоупотребляли амфетамином; вначале там встречалось большое количество психозов, затем число их стало уменьшаться в связи со специальными законами, ограничивающими употребление психостимуляторов.

По характеру течения можно разграничить три вида психозов, вызываемых производными амфетамина. Первый из них начинается остро, двигательная активность достигает возбуждения, появляются бред отношения и преследования, слуховые галлюцинации и другие симптомы, характерные для шизофрении и лишь после прекращения приема медикамента наступает улучшение. Второй вид психозов продолжается дольше, обманы чувств и бред известное время персистируют и после прекращения употребления медикамента. Третий вид психозов вначале проявляется шизофренными симптомами: отнятие мыслей, передача мыслей, первичный бред, автоматизмы. Психоз завершается длительным систематизированным бредом или шизофреноподобным дефектом.

Мы имели возможность наблюдать амфетаминовый психоз у психопатической личности. Хроническое злоупотребление медикаментом у этого врача привело его к состоянию, сопровождающемуся систематизированным бредом изобретательства, которое завершилось снижением личности с псевдопаралитическими чертами.

Внимание психиатров к этой области объясняется тем, что при несомненных экзогенных психозах типа амфетаминовых могут наблюдаться все так называемые (по Schneider) симптомы первого ранга. В это понятие включаются весьма существенные для диагноза шизофрении симптомы, такие, как бред воздействия, автоматизмы, слуховые галлюцинации императивного или комментирующего характера, бред физического воздействия, отнятие или звучание мыслей, передача мыслей на фоне ясного сознания. Весьма интересно то обстоятельство, что часть этих психозов завершается дефектным состоянием, неотличимым от шизофренического. Подобные наблюдения недавно дали толчок к возрождению некоторых гипотез о природе шизофрении, опирающихся на структурное сходство адреналина, допамина, амфетамина и мескалина (адренохромная интоксикация Hoffer и Osmond).

Следует подчеркнуть, что эти и другие психозы интоксикационного генеза доказывают не столько биохимические параллели или идентичность шизофреническим процессам, сколько тот основной факт в клинической психиатрии, что в синдроме этом нет ничего специфического и что относительную специфичность в структуре психозов нужно искать

в так называемом динамическом стереотипе, в появлении, развитии и ходе синдромов, сочетание которых в «продольном разрезе» отграничивает одну этиологическую группу психозов от другой.

ОСТРЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ

Острые отравления психофармакологическими средствами занимают важное место в современной токсикологии. Эта область клинической психофармакологии в сравнении с другими ее направлениями все еще недостаточно разработана. Быстрое развитие самых существенных вопросов клиники, диагностики, дифференциального диагноза и терапии этих опасных для жизни состояний особенно важно в связи с тем, что в последнее время количество отравлений психофармакологическими препаратами непрерывно возрастает.

Острые отравления чаще всего наблюдаются при следующих условиях:
1) при попытках к самоубийству;
2) у детей — случайно, по неосторожности;
3) в ходе лечения:
а) у лиц с выраженной непереносимостью к некоторым препаратам,
б) при несовместимости различных комбинаций (подробно см. о комбинированном лечении),
в) при неправильном расчете дневной дозы, например при дозировании капель или применении инъекций.

Токсические дозы большинства психотропных препаратов обычно значительно выше лечебных. Это особенно благоприятно при лечении психотропными средствами, так как уменьшается опасность острого отравления в процессе обычного курса лечения в отличие от других медикаментов, у которых граница между лечебной и токсической дозой очень близка.

Следует, однако, иметь в виду, что при наличии соответствующих условий большая терапевтическая широта психофармакологических средств может быть сужена и практически интоксикация разовьется при меньших дозах, т. е. наступит более тяжелое течение интоксикации. В общих чертах условия, которые способствуют возникновению интоксикации, следующие.

1. Возрастной фактор. Уже отмечалось, что дети более чувствительны к психотропным средствам, нежели лица в зрелом возрасте. Так, имипрамин у детей вызывает тяжелое отравление, тогда как взрослыми в соответственно значительно больших дозах он переносится хорошо. Больные в старческом возрасте (старше 65—70 лет) более чувствительны к психофармакологическим средствам.
2. Исходное (в момент отравления) соматическое и психическое состояние:
а) инфекционные заболевания, особенно дыхательных путей, расстройства функций печени и почек, недоедание, истощение и пр. являются предрасполагающими факторами, усиливающими интоксикацию;
б) процессы, вызывающие нарушения мозгового кровообращения, состояние гипоксии;
в) одновременное или последовательное употребление алкоголя или лекарств гипнотического и седативного характера (особенно опасно!);
г) резкие изменения (стресс) психики, которые влекут за собой пониженное настроение, нервное истощение, переутомление и астению;
3. Факторы среды, в частности быстрые и резкие изменения температуры и особенно переохлаждение организма.

Клинические картины острых отравлений психотропными средствами разнообразны и не всегда специфичны, особенно в остром периоде, когда явления интоксикации протекают очень бурно и скрывают специфические признаки, характерные для каждой психофармакологической группы. На основе положений Г. Узунова и нашего опыта (Ив. Темков, 1962) мы считаем, что при интоксикациях, вызываемых психофармакологическими средствами, можно говорить лишь об относительной специфичности психотической картины, при которой, кроме симптомов, общих почти для всех видов психотропных веществ, есть признаки, свойственные преимущественно отдельным большим группам препаратов, поэтому речь может идти о групповой специфичности психотической интоксикационной симптоматики.

Относительная или групповая специфичность отдельных видов психофармакологических отравлений становится более выраженной, если в психотическую картину включить и соответствующие неврологические проявления, которые до известной степени также имеют более определенную характеристику для различных групп психотропных препаратов.

Психотические симптомы. Острые интоксикации проявляются самой различной психотической симптоматикой. Чаще всего они носят характер так называемого экзогенного типа реакций по Bonhöffer, как известно, протекающих на фоне помраченного сознания: делирий, аменция, эпилептиформное (хаотическое) помрачение сознания, галлюциноз и т. п. При очень тяжелом отравлении наступает сопор и кома.

Интоксикации проявляются и в форме так называемых переходных синдромов (Durchgangssyndrome) по Wieck. Вначале этот синдром возникает на фоне ясного сознания больного.

Переходные синдромы могут быть первоначальным и единственным проявлением в симптоматике интоксикации. В других случаях они появляются в клинической картине, когда сознание после периода помрачения проясняется. Иногда переходный синдром, вплетаясь в симптоматику, протекающую на фоне помрачения сознания (делирий, аменция и т. д.), изменяет клиническую картину интоксикации.

По клиническому облику переходные синдромы разделяются на аффективно-амнестические, параноидно-галлюцинаторные, реже они почти полностью совпадают с типичными эндогенными картинами шизофренного, депрессивного и т. п. характера.

Подробнее о переходных синдромах см. в разделе «Терапия экзогенных психозов».

Неврологические симптомы также очень разнообразны. Основные из них следующие.

1. Эпилептиформные припадки — большие и малые, status epilepticus, абсансы, джексоновские, диэнцефальные и другие судороги.
2. Экстрапирамидные приступы — дискинезии, опистотонус, хореоформные, атетоидные, баллистические, истероподобные и др.
3. Парезы — спастические и вялые.
4. Мидриаз с ослаблением или отсутствием реакций на свет.

Вегетативные симптомы. Наиболее важные из них следующие.

1. Понижение артериального давления вплоть до тяжелого коллапса.
2. Гипертонические кризы, вызывающие иногда субарахноидальные или мозговые кровоизлияния.
3. Различные нарушения проводящей системы сердца.
4. Легочная недостаточность, сопровождающаяся цианозом, отеком.

5. Гиперпирексия.
6. Гиперсаливация и гипергидроз.
7. Расстройства мочеиспускания.

Если ставится диагноз острой интоксикации, вызванной психофармакологическими средствами, нужно иметь в виду следующие обстоятельства.

1. Наличие так называемых парадоксальных реакций. Как отмечает Pöldinger (1965), лекарства, обладающие центральным затормаживающим эффектом, могут вызывать сильное возбуждение, и, наоборот, средства, которым свойственно центрально-возбуждающее действие, вызывают кому.

2. Клиническая картина, возможно, обусловлена действием и других медикаментов — барбитуратов, гипнотических, и психофармакологических средств, так как при попытках к самоубийству нередко прибегают к приему различных препаратов.

3. Психотическая симптоматика часто является результатом несовместимости психотропных средств с другими видами препаратов.

При постановке диагноза, в том числе и дифференциального, нужно учитывать особенности клинической картины, которую вызывает та или иная группа психотропных веществ (так называемая групповая специфичность, являющаяся, как уже отмечалось, не абсолютной, а относительной).

Нейролептики. Прием этих препаратов даже в больших дозах случайно или с целью самоубийства не приводит к смертельному исходу. Ravn описал случай, когда прием 425 мг метилперидола вызвал лишь дискинетические проявления. В худшем случае возникает тяжелый синдром нейролептического затормаживания и продолжительное понижение артериального давления. Смертельные исходы не наблюдались и после приема большой дозы резерпина (Brück, Hornykiewicz).

Один из основных симптомов интоксикации, вызываемой нейролептиками, — снижение температуры тела. Поэтому при таком отравлении первая задача — наблюдение за температурой.

Встречаются и состояния гиперпирексии. Могут возникнуть или усилиться эпилептиформные припадки различного генеза, что требует осторожного увеличения дозы при назначении аналептических средств. Экстрапирамидные гиперкинезы и каталепсия присущи главным образом мощным нейролептикам (бутирофенонам и фенотиазинам с пиперазиновой боковой цепью) и чаще всего наблюдаются у женщин и детей.

Понижение артериального давления, обусловленное адренолитическими свойствами, присуще всем нейролептикам, в особенности слабым. Симпатомиметики здесь противопоказаны, так как адреналин и симпатин под действием хлорпромазина переводят их эффект в гипотензивный. Седативно-нейролептическое действие в противоположность барбитуратам не влияет на центр дыхания, вследствие чего нет необходимости в возбуждении последнего.

Отравление резерпином вызывает оглушенность, коматозное состояние, покраснение лица, набухание и сухость слизистых оболочек носа, кровоизлияния в конъюнктиву, продолжительный миоз, тяжелую форму гипотонии, брадикардию, поверхностное брадипноэ, боль в животе, кишечные колики, депрессию, а у детей и судороги.

Тимолептики. Отравление тимолептиками представляет серьезную опасность. Baeyer сообщает о смертельных исходах после отравления несколькими граммами имипрамина или амитриптилина. Расширенные

зрачки и сухость слизистых (холинолитические эффекты) помогают поставить диагноз отравления тимолептиками. Другими признаками этого отравления (по Pletscher, 1965) являются следующие.

1. Сверхраздражительность и состояние возбуждения, опистотонус, судороги, доходящие до эпилептического статуса. Эти явления объясняются потенцированием собственных или вводимых в организм адренергических веществ и усилением эффекта эндогенных катехоламинов.

2. Все делириозные формы помрачения сознания — от легкого беспокойства в ночное время до картин, близких к белой горячке.

3. Более тяжелые отравления, приводящие к сомнолентности, сопору и коме, что объясняется переходом адренергического действия в адренолитическое — частое явление при высоких дозах тимолептиков. Возникновению коматозного состояния способствует седативно- нейролептический компонент тимолептиков.

Во время коматозного состояния, вызванного отравлением амитриптилином, мы наблюдали одновременное оживление кожных и сухожильных рефлексов, что мы считаем очень важным признаком для дифференциального диагноза коматозного состояния, вызванного психофармакологическими средствами.

4. Нарушения сердечной деятельности: суправентрикулярная тахикардия и аритмия, вентрикулярная аритмия, нарушения в возникновении и проведении возбуждения, а также изменения на электрокардиограмме — расширение комплекса *QRS*, изменение в *T* и *ST*; все формы блока вплоть до тотальной автономии различных центров (Cheikradeh). Эти нарушения обусловлены либо антихолинергическими свойствами тимолептиков, либо их прямым воздействием на миокард и проводниковую систему.

5. Гипотония, затруднение дыхания, апноэ, связанные как с адренергическими воздействиями, так и с прямым токсическим влиянием на сосудодвигательный и дыхательный центры.

6. Гиперкинетические состояния.

Считаем полезным привести несколько наблюдений.

Наблюдение И. Печилкова: ребенок 1 года 4 месяцев проглотил 875 мг имипрамина (35 таблеток). Наблюдались дрожание мышц лица, век и губ, забытье с переходом в кому, непрерывные тонически-клонические судороги, резкое нарушение дыхания типа апноэ, тахикардия, цианоз. Реакция зрачков на свет сохранена, ребенок оставался афебрильным, через 7 часов после отравления имипрамином он скончался.

Наблюдение Braun: у двух детей отравление проявилось беспокойством, утомляемостью, бессонницей, непрерывными тонически-клоническими судорогами. Наблюдались гипо- и арефлексия, отсутствие реакции зрачков на свет, неправильное дыхание, цианоз. Пульс частый, нитевидный и абсолютно аритмичный. Электрокардиограмма: трепетание предсердий и желудочков, многоочаговые экстрасистолы, полный или частичный атриовентрикулярный блок. Электрокардиограмма, «как при тяжелом миокардите».

Мы также наблюдали острое отравление амитриптилином из-за ошибки в дозировке (около 1500 мг за 18—20 часов при внутримышечном введении). У больного 60 лет, страдающего меланхолией, развилась аментивно-инкогерентная картина, которая спустя два часа исчезла, вызвав задержку мочеиспускания (Ив. Темков и сотр.).

Ингибиторы моноаминоксидазы. Препараты эти обладают иным механизмом действия, поэтому и картина отравления отличается от симптоматики отравления трициклическими антидепрессантами. Основные признаки интоксикации, вызываемой ингибиторами моноаминоксидазы, следующие.

1. Гипертонические кризы, приводящие иногда к кровоизлиянию в мозг. Наблюдаются чаще при одновременном употреблении ингибиторов моноаминоксидазы и сыра, а также после приема транилципромина.

2. Двигательное возбуждение, судороги, эпилептиформные припадки. Оба эти явления обусловлены быстрым скоплением катехоламинов в мозге.

3. Гипотония и коллапсы. Механизмы их не выяснены. Pletsc (1965) считает, что происходит угнетение процесса освобождения норадреналина в периферических окончаниях симпатикуса с последующим адренолитическим действием.

4. Токсические явления наступают и вследствие потенцирования действия при одновременном приеме барбитуратов, анальгетиков, амфетаминов, фенотиазинов, алкоголя.

Hollister описывает самоубийство 17-летней девушки посредством приема 500 мг транилципромина. Böhme обнаружил у всех скончавшихся от отравления набухание мозга.

Транквилизаторы. Отравление транквилизаторами сравнительно безопасно. Основное фармакодинамическое свойство их — расслабление мускулатуры в результате угнетения спинно-мозговых рефлексов — проявляется парезом мышц с арефлексией, атаксией, вялостью, сонливостью, а при приеме высоких доз — расстройством сознания.

Антисудорожные свойства медикаментов предотвращают возникновение эпилептиформных припадков, отсутствие адренолитического действия уменьшает опасность наступления гипотонии. Транквилизаторы потенцируют седативное действие алкоголя, барбитуратов и морфина. Все же различные химические подгруппы препаратов вызывают разнообразные проявления.

Психостимуляторы. Острые отравления вызываются почти исключительно производными амфетаминов. Токсические дозы начинаются от 3 мг и достигают 60—80 мг. Клиническая картина характеризуется состоянием возбуждения, делирием, судорогами, мидриазом, тахикардией, диспноэ, повышением артериального давления. В отдельных случаях наблюдаются боязливо-депрессивные или галлюцинаторные картины. Более тяжелые интоксикации приводят к коллапсу, замедлению пульса, понижению артериального давления, рвоте, гематурии и коматозному состоянию с пирамидными симптомами.

Лечение интоксикаций

Общие принципы: при установлении отравления психофармакологическими средствами (или подозрении) следует прежде всего уточнить вид медикамента, вызвавшего отравление, или хотя бы к какой из основных пяти групп он принадлежит. Для того чтобы быстро оказать помощь при этих отравлениях, нужны хорошо подготовленные специалисты как в больших психиатрических больницах, так и в службе скорой помощи (Wandrey, Leutner, Möschlin).

До настоящего времени не известны антидоты этой группы отравлений, поэтому лечение носит главным образом симптоматический характер.

Рекомендуются следующие меры.

1. Как можно быстрее удалить из организма яд:

а) Промывают желудок 10—12 л воды, после чего тем же зондом вводят 30—40 г активированного угля и очистительные средства, например сульфат магнезии — 30—40 г в 300—500 мл воды. Если больного нельзя зондировать, следует дать ему выпить большое количество воды и попытаться вызвать рвоту. Эти процедуры противопоказаны при гипертонической болезни, коматозном и коллаптоидном состоянии.

В тех случаях, когда больной находится в бессознательном состоянии, вводят носовой зонд диаметром 6 мм с тем, чтобы извлечь содержимое желудка. Голову больного поворачивают в сторону, опускают ниже туловища; рвоту легче вызвать раздражением задней стенки носоглотки пальцем или ручкой ложки, либо введением апоморфина и новадрала по 10 мг внутримышечно (маленьким детям нельзя). Некоторые токсикологи не рекомендуют промывание желудка из-за опасности аспирации при неправильной технике.

б) Применяют адсорбенты, например смесь: танина — 1 часть, активированного угля — 2 части, окись магния уста — 1 часть, воды до образования пасты — 5—6 частей.

в) Усиливают диурез: паранефральная новокаиновая блокада, подкожно или внутримышечно физиологический раствор или 5% раствор глюкозы — до 2—3 л в сутки (можно per rectum), эуфиллин, гемодиализ, искусственная почка.

2. Очищают дыхательные пути: больного нужно положить на живот или на бок, голову экстензировать. Бронхиальный секрет высасывают аппаратом. При необходимости применяют интубацию трахеи. Искусственное дыхание при помощи аппарата или изо рта в рот.

3. Меняют положение тела приблизительно через каждые 2 часа для профилактики пролежней и ателектаза. Рентгенологически контролируют состояние легких.

4. Применяют средства против коллапса и шока: переливание крови — 200—300 мл. Плазмозаменители, гипертензин, метилфенидат, кофеин. Введения адреналина следует избегать ввиду возможного его противоположного действия благодаря фенотиазинам. Рекомендуются препараты с норадреналиноподобным действием.

5. При угнетении дыхательного центра — цититон, лобелин, нашатырный спирт на вату.

6. При гипертонических кризах — адренолитики: фентоламин (регитин) или хлорпромазин (центральное адренергическое действие).

7. Состояние возбуждения у детей, особенно после приема тимолептиков, хорошо поддается влиянию быстродействующих седативных средств — эвипана, сомнифена. Рекомендуется также клизма из хлоралгидрата. Если нет эффекта, применяют сукцинилхолин для расслабления мускулатуры при центральных судорогах.

8. При экстрапирамидных моторных проявлениях — антипаркинсонические средства, кофеин, а при острых случаях — быстродействующие барбитураты (сомнифен внутримышечно или внутривенно).

9. При бронхоспазме — атропин.

10. При транспортировке больного необходимо в препроводительной справке отметить все принятые меры. Больной должен лежать на животе или на боку.

11. Сохранить кровь, мочу и рвотные массы для судебно-медицинского исследования. При отравлении фенотиазинами нельзя использовать пластмассовые сосуды.

Помимо перечисленных общих мер, для каждой группы отравлений применяются более специфические методы.

При отравлении нейролептиками: при нарушении кровообращения, понижении артериального давления, коллаптоидных и шоковых состояниях не следует вводить адреналин из-за возможности изменения его действия под влиянием фенотиазинов; применяют инфузии с гипертен-

зином или норадреналиноподобными препаратами. Целесообразно назначение кофеина, аминофилина (0,5), фегамина, метилфенидата — 20 мг внутримышечно с повторным введением. Иногда применяют и пикротоксин в дозе 10—30 мг подкожно через 1—2 дня. Внутривенно — инфузии глюкозы, 5% раствора левулезы или физиологического раствора до 3 л в сутки.

При отравлении тимолептиками: промывание желудка обязательно, так как эти медикаменты замедляют перистальтику и часть препарата может задержаться в желудке. При резком падении артериального давления (коллапс) не следует применять норадреналин, так как имипрамин сенсибилизирует периферические синапсы к этому веществу. В таких случаях применяют гипертензин.

При отравлении ингибиторами моноаминоксидазы назначать адреналин не рекомендуется: блокируя моноаминоксидазу он затормаживает распад этого фермента, что может вызвать тяжелые кризы. Если это обстоятельство не будет учтено, наступит увеличение концентрации адреналина.

Применение барбитуратов и амфетаминов не рекомендуется ввиду того, что препараты эти потенцируют действие ингибиторов моноаминоксидазы. Угроза возникновения эпилептического статуса вызывает необходимость назначения гипнотических и противосудорожных средств, а также эфира и двухазотной окиси. При нарушении сердечного ритма проводят лечение сердечными гликозидами. Хинидин противопоказан, он затрудняет проведение импульсов в проводящей системе сердца. Если есть данные об угнетении дыхательного центра, следует избегать употребления центральных аналептиков (никетамид, кардиазол), целесообразно применение методов искусственного дыхания. Проявления возбудимости вегетативной нервной системы адренергического характера подавляются гидергином или гидерготом, а психическое возбуждение и делирии — слабыми нейролептиками (50—100 мг промазина внутривенно) или транквилизаторами (10—30 мг диазепама) внутримышечно, учитывая несовместимость (см. таблицу профилактики и лечения осложнений).

При отравлении транквилизаторами следует применять главным образом возбуждающие средства, а при психомоторном возбуждении и повышенной судорожной реактивности при отравлении стимуляторами хороший эффект дают барбитураты в высоких дозах.

ЛИТЕРАТУРА

Гольденберг М. А. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1962, 62, 2, 210—213.
Дицова А. Неврол., психиатр. и неврохир. (София), 1964, 3, 6, 390—400.
Жислин С. Г. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1962, 62, 2, 161—169.
Киров К. Невролог. и психиатр. Съвр. мед., 4, 171—176, 1963, 2.
Киров К., Каменов Л. Сб.: Първи конгрес на невролозите, психиатрите и неврохирурзите в България. София, 4—6 окт., 1967 г. Под ред. на Г. Настев, 374—377.
Киров К., Дончев П., Василева Б. Съвр. мед., 1958, 9, 9, 90—93.
Киров К., Дучевска Й. Неврол., психиатр. и неврохир. (София), 1968, 7, 3.
Киров К., Цветкова Ст. Неврол., психиатр. и неврохир. (София), 1967, 6, 3, 232—234.
Невзорова Т. А. Клинические закономерности шизофрении в процессе лечения психотропными препаратами. М., Медгиз, 1963.
Печилков Й., Димитрова Н. Съвр. мед., 1966, 17, 12, 1026.
Смага М. Ф. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1965, 65, 6, 920—923.
Смулевич А. Б. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1961, 61, 2, 236—246.
Снежневский А. В. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1960, 60, 1, 91—108.
Темелков И. Съвр. мед., 1961, 12, 7, 83—86.
Темков Ив. Въглеокисна интоксикация на нервната система. София, Изд-во «Мед. и физкулт.», 1962.
Темков Ив. Съвр. мед., 1966, 17, 4, 343—345.
Темков Ив., Бояджиева М., Дицова А. Там же, 44—51.
Темков Ив., Дицова А., Бояджиева М. Сб.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София, Изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 83—93.
Темков Ив., Дицова А., Меворах Е. Лечение на депресията с амитроптилин (Саротен) (под печат).
Темков Ив. Въглеокисна интоксикация на нервната система. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1962.
Темков Ив. Съвр. мед., 1966, 17, 4, 343—345.
Темков Ив., Бояджиева М., Дицова А. Там же, 44—51.
Темков Ив., Дицова А., Бояджиева М. Сб.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961, 83—93.
Темков Ив., Дицова А., Меворах Е. Лечение на депресията с амитроптилин (саротен) (под печат).
Темков Ив., Колев Н., Даскалов Ж. Съвр. мед., 1962, 13, 1, 51—54.
Узунов Г., Темков Ив. Сб.: Актуални проблеми на неврологията и психиатрията. Ред. Ив. Темков. София. Изд-во «Мед. и физкулт.», 197—213.

Anglejan G., d'Dausset J., Bernard J. Nouv. Rev. Franç., Hemat., 1964, 4, 2, 291—304.
Arnold O. H., Kryspin-Exner K. Wien med. Wschr., 1965, 115, 45/46, 929—934.
Ayd F. J. jr. J.A.M.A,, 1961, 175, 12, 1054—1060.
Baeyer W. v. Nervenarzt, 1959, 30, 1, 1—5.
Barsa J. A., Newton J. C., Saunders J. C. Am. J. Psychiat., 1965, 122, 3, 331—332.
Barsa J. A., Saunders J. C. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 11, 1028—1029.
Beyer E. Münch. med. Wschr., 1964, 106, 48, 2198—2201.
Böhme K. Neurol. Psychiat., 1967, 35, 7, 367—372.
Brauchitsch H. v. Psychopharmacologia (Berlin), 1961, 2, 1, 1—21.
Braun L., Brodehl J., Fischel H., Kollfelz C. Med. Klin., 1965, 60, 43, 1737—1742.
Brücke F. Th. v., Hornykiewicz O. Pharmakologie der Psychopharmaka. Berlin, Springer, 1966.
Büssow H. Nervenarzt, 1959, 30, 1, 36—37.
Carfagno S. C., Magee I. T. Am. J. med. Sci., 1961, 241, 1, 44—54.
Caves R. et al. Am. J. Psychiat., 1957, 114, 318.
Cheikhzadeh A., Scholer H. Helv. med. Acta, 1964, 31, 4/5, 518—524.
Cieslak G. Nervenarzt, 1960, 31, 3, 102—109.
Degkwitz R., Luxenburger O. Nervenarzt, 1965, 36, 4, 173—175.
Delay J., Deniker P. Mézhodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris, Masson, 1961.
Ditfurth H. v. Nervenarzt, 1965, 36, 3, 97—101.
Faucett R. L. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 247.
Flegel H., Schmidt E. Nervenarzt, 1964, 35, 3, 134—139.
Gowdey C. W., Forster K. S. Canad. Psychiat. Ass. J., 1961, 6, 79.
Grahamann H., Peters U. Nervenarzt, 1962, 33, 9, 398—403.
Gross H., Kaltenbäck E. Psychopharmaka. 2. Aufl. Wien. Facultas, 1967.
Grünthal E., Walter-Büel H. Psychiat. et Neurol. (Basel), 1960, 140, 249—257.
Gunby B., Sandrig K., Steenfeldt-Foss O. W. Acta psychiat. scand., 1965, 41, 4, 97—110.
Haase H.-J. Neurol. Psychiat., 1961, 29, 5, 245.
Haddenbrock S. Nervenarzt, 1966, 37, 5, 199—203.
Häfner H., Kutscher I. Ärztl. Forschung, 1964, 18, 1, 18—36.
Heinrich K. Nervenarzt, 1964, 31, 11, 507—512.
Heinrich K. Nervenarzt, 1965, 36, 8, 350—353.
Helmchen H. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1963, 31, 3, 160—175.
Hippius H. Internist, 1960, 1, 453—460.
Hippius H., Kanig K., Selbach H. In: Kranz u. Heinrich (Hrsg.). Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964, 71—83.
Hollister L. E. Practitioner, 1965, 194, 1159, 72—85.
Horanyi B. Wien. med. Wschr., 1960, 110, 36, 748—749.
Joseph E., Berkman N. Presse méd., 1965, 73, 28, 1627—1629.
Kähler H. J. Dtsch. med. Wschr., 1961, 86, 20, 1001—1005.
Keup W. Effect of Phenothiazine derivates on liver function. Dis. nerv. Syst., 20 (Suppl.). May, 1959, 161.
Kuhn R. Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 17, 590—601.
Kulenkampff C., Tarnow G. Nervenarzt, 1956, 27, 4, 178—180.

Lauber H. Med. Welt, 1967, 18, 572—576.
Lemere F. Am. J. Psychiat., 1966, 123, 5, 569—572.
Mall G. In: Kranz z. Heinrich (Hrsg.). Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964, 191—196.
Meyer H.-H. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1966, 208, 4, 345—359.
Möschlin S. Klinik und Therapie der Vergiftungen. 3. Aufl. Stuttgart, Thieme, 1959.
Myrianthopoulos N., Kurland A., Kurland L. Arch. Neurol. (Chic.) 1962, 6, 1, 5—9.
Nahunek K. Acta psychiat. scand., 1962, 38, 2, 108—116.
Panse F., Klages W. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1964, 206, 1, 69—95.
Peters U. H. Therapiewoche, 1964, 14, 7, 393—394.
Plachta A. Arch. gen. Psychiat., 1965, 12, 2, 152—158.
Pletscher A. Ther. Umschau, 1965, 22, 158—165.
Pöldinger W. Ther. Umschau, 1965, 22, 4, 155—158.
Ravn J. Nord. Med., 1961, 65, 507.
Reinert R. E., Hermann C. G. J. nerv. ment. Dis., 1960, 131, 5, 435—442.
Rodová A., Náhunek K. Čs. Psychiat., 1964, 60, 4, 250—254.
Schneider K. Klinische Psychopathologie. Stuttgart, Thieme, 1962.
Schulze H. A. F., Neumann J. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.), 1966, 18, 5, 179—182.
Selbach H. In: Neuropsychopharmacology. V. 3. Elsevier, Amsterdam, 1964, 30—41.
Sigwald J., Bouttier D., Mile Marquès. Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 72/73, 2215—2222.
Simpson G. W., Cooper T. B. Int. J. Neuropsychiat., 1966, 2, 3, 223—226.
Uhrbrand L., Faurbye A. Psychopharmacologia (Berlin), 1960, 1, 6, 408—418.
Villiers J. C. de. Brit. J. Psychiat., 1966, 112, 483, 109—118.
Visser S. L. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1962, 14, 5, 747—750.
Wagensommer J. Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der Neuroleptica. Diss. Düsseldorf, 1964.
Wagensommer J. Fortsch. Neurol. Psychiat., 1964, 32, 10, 497—512.
Wandrey D., Leutner V. Neuro-Psychopharmaca in Klinik und Praxis. Stuttgart, Schattauer, 1965.
Wertheimer J. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1965, 95, 1, 120—173.
Wieck H. H. Med. exp. (Basel), 1960, 2, 2/4, 106—110.
Zlotow M., Paganini A. E. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 154.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПСИХИАТРИИ

Современную психофармакотерапию можно рассматривать как клинический эксперимент, открывающий широкие перспективы для изучения ряда проблем психиатрии. Э. Я. Штернберг подчеркивает, что биохимические изменения, вызываемые действием психотропных веществ, открывают широкие возможности для изучения некоторых сторон патогенеза психозов. Bueno и Himwich также отмечают, что выяснение механизма действия нейролептиков важно для понимания шизофрении. Большое значение для теории психиатрии имеют, например, вопросы взаимоотношения между так называемыми биогенными аминами и депрессивными состояниями. Изменения, наступающие в их обмене под влиянием антидепрессивных препаратов и в особенности ингибиторов моноаминоксидазы, являются предметом специальных исследований. Клинические, биохимические, электрофизиологические и другие данные, получаемые в процессе терапии психозов, очень ценны и для изучения патофизиологических механизмов клинических синдромов, процессов возбуждения и торможения, обмена веществ, эндокринной системы и т. д.

Исследования фармакологических свойств психотропных веществ у животных и изучение психических изменений в ходе лечения имеют большое значение для выяснения локализации некоторых нервных и психических расстройств, эмоциональной сферы, сознания, экстрапирамидных функций и т. д.

Большую теоретическую и клиническую ценность имеет свойство психотропных препаратов влиять на структуру психотических синдромов, расчленять их и изменять последовательность их возникновения. Эта особенность способствует более глубокому изучению симптоматики психозов в поперечном и продольном разрезе.

А. В. Снежневский справедливо отмечает, что психофармакологические средства раскрывают ряд общих закономерностей в течении психических заболеваний: сложные синдромы расчленяются на более простые, из которых они, согласно стереотипу развития болезни, оформились. Вместе с тем простые однородные синдромы легче поддаются лечению. Психофармакотерапия, следовательно, как подчеркивают Р. А. Наджаров и сотр., создает новые возможности для изучения структуры различных синдромов и их качественных особенностей.

Многолетние клинико-терапевтические исследования показали, что под влиянием психофармакологических средств очень часто возникают существенные изменения в характеристике клинической картины психозов. Меняется их течение, наступает своеобразный патоморфоз психотических синдромов. Ремиссии значительно отличаются от тех, которые имели место при других видах соматической терапии. Вместе с тем такие наблюдения имеют большое теоретическое значение как для понимания некоторых сторон патофизиологии и клиники психических расстройств, так и для их диагностики и терапии. Изучение этих проб-

лем обогащается использованием так называемых экспериментальных психозов. Провоцирование экспериментальных психозов у добровольцев и у психически больных способствует изучению ряда механизмов возникновения клинических симптомов (так называемый синдромогенез) в их взаимозависимости с фактором личности и условиями социальной среды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПСИХОЗЫ В ТЕОРИИ И ПРАКТИКЕ

В системе изучения этиологии, патогенеза, патофизиологии, клиники и терапии психозов определенное место занимают экспериментальные психозы. Leuner подчеркивает, что под экспериментальным психозом следует понимать вызванные интоксикацией психопатологические состояния, имеющие известное сходство с симптоматикой эндогенных психозов. Bekinger называет эти психозы «моделями».

Вещества, вызывающие экспериментальные психозы — психодизлептики, многочисленны. По данным Itil и Fink, на основе химического строения и различия в действии эти препараты можно разделить на две группы, о чем более подробно говорится в разделе о психодизлептиках. Здесь мы лишь коротко остановимся на следующих веществах:

а) дериватах индола, обладающих психотомиметическим действием и вызывающих у здоровых людей психотические расстройства без существенного нарушения сознания (так называемые шизофреноподобные психозы);

б) веществах, оказывающих антихолинергическое действие (атропин, скополамин, дитрон, гексамид и др.), которые, кроме психопатологических явлений, вызывают и явные расстройства сознания (так называемые экзогенные типы реакций по Bonhöffer).

В данном кратком изложении сущности экспериментальных психозов мы коснемся только самых существенных вопросов с точки зрения психофармакологии, а именно: какие теоретические и клинико-диагностические проблемы вытекают из их изучения. Мы не затрагиваем здесь очень интересных экспериментальных психозов, хотя эти исследования помогают выяснению ряда биохимических, патоморфологических, электрофизиологических и других сторон психотомиметического действия.

ЛСД-ПСИХОЗЫ

Из экспериментальных психозов наибольшее значение для клинической психофармакологии имеют те, которые создаются психотомиметиками ЛСД-25, псилоцибином и мескалином.

Эти три вещества как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении не обнаруживают существенных различий в отношении влияния на вегетативную нервную систему.

Пороговая доза ЛСД-25 для человека — приблизительно 30—50 γ, мескалина — 50—100 мг, псилоцибина — 6—12 мг. В литературе разграничиваются вегетативная и психическая фазы экспериментального психоза. Первая из них прослеживается у людей с помощью обычных клинических методов исследования, а психические изменения устанавливаются на основе данных клинического наблюдения, а также экспериментально-психологическими тестами.

Как известно, после случайного открытия Hoffmann (1943) галлюциногенных свойств ЛСД-25 первые психопатологические исследования был сделаны Stoll (1947).

Вегетативная симптоматика ЛСД-25-психоза обнаруживается через 30—90 минут после приема медикамента. Почти все авторы отмечают симпатикотонический эффект ЛСД: сердцебиение, мидриаз, повышение артериального давления, красный дермографизм и пр. Stoll относит к этой фазе также двигательные расстройства, выражающиеся в атаксическом синдроме сенсорного типа.

Из большого числа разнообразных симптомов в клинической картине психоза многие авторы считают наиболее характерными следующие. Прежде всего претерпевают

изменения функции так называемого психосенсорного синтеза. В теле возникает ощущение «легкости» или «тяжести», конечности словно «чужие» и т. п. Такое состояние может развиться до истинной деперсонализации. Формы окружающих предметов выглядят карикатурно-искаженными, цвета — необыкновенно красочными и контрастными. Часто возникают зрительные псевдогаллюцинации и способность к эйдетическому восприятию. Наблюдаются также иллюзии. Все эти явления, связанные с восприятиями и представлениями, сопровождаются ощущением «странности», переходящим в дереализацию. Изменения наступают и в эмоциональной сфере: они проявляются эйфорией или дисфорией. Нередко имеет место насильственный смех, на короткое время потеря критичности. В литературе сообщается о частых аффектах страха. Встречаются и кататонические картины. Особенно характерно нарушение мышления.

Методом тестов обнаружены качественные изменения в мышлении, которое приближается к детскому. Способность к абстракции снижена, на передний план выступают конкретные чувственные комплексы. При употреблении умеренных доз препарата сознание не нарушается, сохраняется способность точно регистрировать появление и развитие всех симптомов и полностью сохраняется воспоминание о них. По литературным данным (Condrau), при употреблении высоких доз ЛСД-25 (выше 300 γ) наступает постепенное помрачение сознания.

Очень важно и следующее обстоятельство: в ряде случаев ЛСД-25-психозы могут приобрести шизофреноподобный, преимущественно гебефреноподобный, характер (аутистическое мышление, неологизм, бред отношения и воздействия, ментизм или остановка мыслей и т. д.), а в эмоциональной сфере — амбивалентность, пуэрильное и гебефренное поведение. Что касается действия ЛСД-25 на психически больных и особенно на больных шизофренией, обычно отмечается усиление симптомов, встречавшихся до опыта, без появления новых. Leuner определяет это как окарикатуривание собственно психоза. У больных алкогольным делирием психоз получает шизофренную окраску. Большинство авторов едины в понимании того, что перечисленные выше основные симптомы ЛСД-25-психоза связаны с действием, которое препарат оказывает на определенные биохимические и физиологические системы в головном мозге. Leuner называет эту картину основным синдромом, не исчерпывающим богатую симптоматологию и не объясняющим полиморфизм психотических картин.

С клинической и теоретической точки зрения важен вопрос, есть ли в проявлениях, вызываемых ЛСД-25, и в других экспериментальных психозах нечто специфическое. Fischer и Agnew, Leuner, Roubiček и др. находят известную специфику в психотических картинах, вызываемых различными психотомиметиками. Даже исследователи, которые придерживаются учения Бонгефера, такие, как Stoll и Becker, отмечают специфичность особенностей экспериментальных психозов, вызываемых ЛСД-25 и мескалином: если при мескалиновых психозах, например, на передний план выступают галлюцинации, при ЛСД-психозах более характерны феномены нарушения сенсорного синтеза. Замещение различных атомов ядра и боковой цепи ЛСД-25 (опыты Hoffmann и Rothlin) показывают, что организм человека обладает специфической реактивностью не только к различным вариантам ЛСД-25, но и к его стереоизомеру. Так, BOL-148 (2Br-ЛСД-25), физиологически соотносимый с ЛСД-25, недостаточно активен в отношении психических функций, а моноэтиламид лизергиновой кислоты вызывает преимущественно апатико-абулический синдром. Это служит наглядным примером того, что включение лишь одной метиловой группы в формулу ЛСД-25 значительно меняет характер психоза.

Мы считаем, что и при экспериментальных психозах нельзя говорить об абсолютной специфичности, но поскольку при любом отдельном виде подобного психоза данные психотические проявления встречаются чаще,

правильнее и здесь поставить вопрос об их относительной специфичности.

Особое значение придается также вопросу, можно ли психоз, вызванный ЛСД, отнести к интоксикационным. Известно, что при интоксикационных психозах наблюдаются картины, напоминающие шизофрению (Г. Узунов, Ив. Темков и др.).

Нет сомнения, что по своей сущности экспериментальные психозы являются интоксикационными. Все же, поскольку это относится к некоторым из них и особенно к ЛСД-психозам, следует обратить внимание на ряд особенностей.

1. Минимальная доза, которая не может считаться токсичной, все же вызывает психозы. О психозах, возникающих от приема препарата в дозе 1 γ, сведений нет. Истинная токсическая доза ЛСД-25 (выше 300 γ) вызывает типичный экзогенный психоз с нарушением сознания, который, однако, существенно отличается от психозов, вызываемых малыми дозами и имеющих сходство с шизофренией.

2. ЛСД-психозы протекают на фоне ясного сознания, память сохранена, в то время как их нарушение является важным критерием для диагноза интоксикационного психоза.

Теоретические проблемы

Экспериментальные психозы, т. е. искусственно вызванные психические заболевания, в известной мере напоминают острую форму шизофрении. Это вызывает необходимость снова поставить вопрос, существует ли некоторое сходство в биохимизме ЛСД-25-психоза и шизофрении, помимо феноменологического.

Какие наиболее общие предположения можно сделать в этом направлении на основе установленных фактов?

Как мы уже отмечали, ряд экспериментальных психозов (например, ЛСД-25-психозы) можно вызвать минимальными дозами психотомиметического вещества, поэтому ни самое вещество, ни его продукты распада не могут быть обнаружены в организме человека современными химическими методами. В связи с этими особенностями ставится аналогичный вопрос: не обусловлена ли шизофрения токсическими веществами (психотоксинами), которые находятся в организме в минимальных количествах и которые до сих пор не идентифицированы? Предполагается, что эти вещества, вероятно, действуют на определенные ферменты системы, нарушение которых приводит к расстройству деятельности центральной нервной системы, т. е. к психозу.

В этом смысле большой интерес представляют факты, говорящие о том, что галлюциногены химически во многих отношениях сходны с рядом веществ, являющихся продуктом нормального и патологического обмена в организме и вызывающих у здоровых людей аналогичные психотические реакции. Так, ЛСД-25 содержит индоловое ядро, подобно адренохрому и адренолютину, которые являются продуктами окисления адреналина. Эти вещества в дозах от 5 до 50 мг, вводимые подкожно или внутривенно, вызывают у здоровых добровольцев острые психозы шизофреноподобного характера. По данным Stafford-Klark, адренохром — это химическое вещество, вызывающее наиболее острые шизофреноподобные психозы.

Указанные факты, как и ряд других данных экспериментального характера, явились предпосылкой для формулирования некоторых гипотез об аутоинтоксикационной природе шизофрении.

В 1954 г. Wooley и Shaw высказали предположение, что серотонин играет важную роль в патофизиологии психических заболеваний и что антисеротониновое действие ЛСД-25 является причиной вызываемого им галлюциногенного эффекта. Эта гипотеза была поставлена позднее под сомнение Rothlin, Gerletti и сотр.; они отметили, что новые полусинтетические дериваты лизергиновой кислоты, обладающие таким же антисеротониновым действием, не обнаруживают психотомиметических свойств (цит. по Votara).

В 1961 г. Osmond и Smythies на основании сходства химических формул адреналина и мескалина предположили, что при известных условиях адреналин может стать веществом, вызывающим шизофрению. Это вещество они назвали М.

Исследования психиатров Hoffer, Smythies, Osmond и их сотрудников показали позднее, что не самый адреналин, а продукты его обмена — адренохром и адренолютин — играют роль в биохимии шизофрении. Huxley, Mayr, Osmond, Hoffer говорят о так называемой погрешности в обмене (error of metabolism) при шизофрении, в патогенезе которой адренолютин играет важную роль. Следует отметить, что сами Osmond и Smythies не считали, что адренохром и адренолютин идентичны гипотетическому веществу М, которое, по их мнению, является причиной или патогенетическим фактором шизофрении.

В 1959 г. американский психиатр Heath и сотр. экстрагировали из сыворотки крови больных шизофренией материю, химическая природа которой не установлена, и назвали ее тараксеином. По их данным, она вызывала у здоровых добровольцев шизофренические симптомы. Heath и сотр. считают тараксеин важным фактором в появлении шизофрении. В последнее время школа Heath рассматривает шизофрению как аутоиммунное заболевание, для возникновения которого это вещество играет существенную роль как белковое антитело по отношению к уникальному антигену в септальной области мозга.

Клинические проблемы

Разработка клиники экспериментальных психозов позволяет сделать ряд интересных выводов и о проблеме эндогенное — экзогенное в клинической психиатрии.

Клинически установлено, что экспериментальные психозы (ЛСД-25, мескалин и др.), как и так называемые соматогенные психозы (экзогенно-токсические, при соматических заболеваниях, при мозговых процессах и т. д.), могут протекать со всеми синдромами, считающимися характерными для эндогенных психозов (параноидный, депрессивный, маниакальный и др.). Conrad (1960) подчеркивает, что практически нет эндогенного синдрома, который не встречался бы при соматогенных психозах. Следовательно, неправильно проводить резкое различие между экзогенными и эндогенными синдромами. Наши исследования также показали, что клиническая картина экзогенного (токсического) психоза может быть очень сходной с симптоматикой эндогенного психоза, например с шизофренией. Поэтому с полным основанием Conrad отмечает, что все рассуждения о том, что именно в психозе относится к «эндогенному» и что — к «экзогенному», бесполезны до тех пор, пока интимные биохимические механизмы, обусловливающие эти заболевания, остаются неизвестными. Следует, однако, всегда иметь в виду, что феноменологическое сходство синдромов совсем не означает их тождественность с нозологической и биохимической точки зрения. Различия их раскрываются лишь в системе целостной картины, где несходные синдромы обнаруживают своеобразные комбинации в динамике во времени — названной нами (Ив. Темков, 1962) динамической стереотипностью синдромов.

Экспериментальные психозы — ценное средство и для изучения ряда более узких вопросов клиники экзогений.

Известно, что в клинической характеристике экзогенного токсического психоза играют роль различные факторы. Психотическая картина

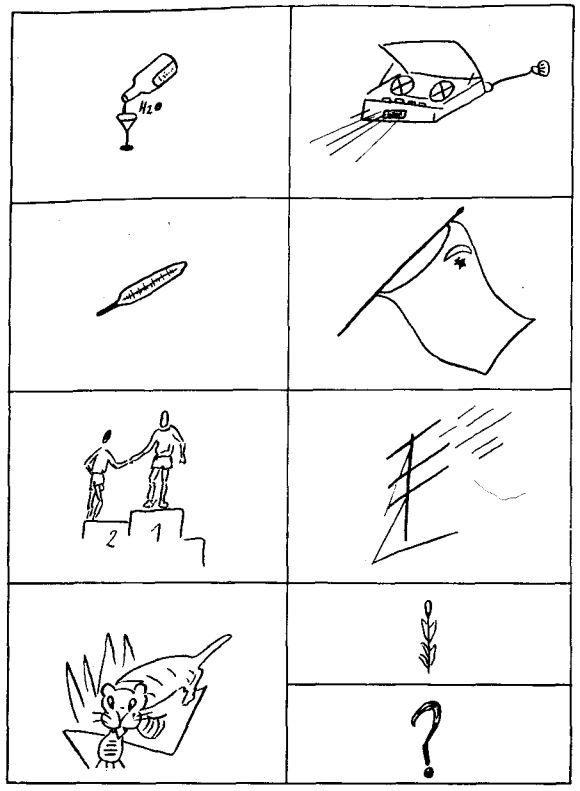


Рис. 19. Объяснение в тексте.

зависит не только от вида химического вещества, но и от величины дозы и быстроты ее наращивания. По этому вопросу Г. Узунов говорит о темпе и динамике болезненного процесса.

При помощи экспериментальных психозов можно продемонстрировать явления, давно установленные клиническим наблюдением, а именно: при низких дозах интоксикация вызывает симптоматологию, напоминающую эндогенный психоз, а при высокой дозировке наступают экзогенные типы реакций. Так, если применить большую дозу ЛСД-25 или псилоцибина, можно получить психоз делириозного характера.

Экспериментальные психозы являются хорошей методической предпосылкой для изучения ряда клинико-экспериментальных проблем психиатрии. В качестве примера можно указать на некоторые исследования Itil и Fink, изучавших клинически и электроэнцефалографически экспериментальные психозы, протекающие без нарушения сознания (ЛСД-25), и психозы с выраженными изменениями сознания (Ditvan). На основе разнообразных динамических наблюдений установлена отчетливая корреляция между характером клинических проявлений и данными электроэнцефалограммы.

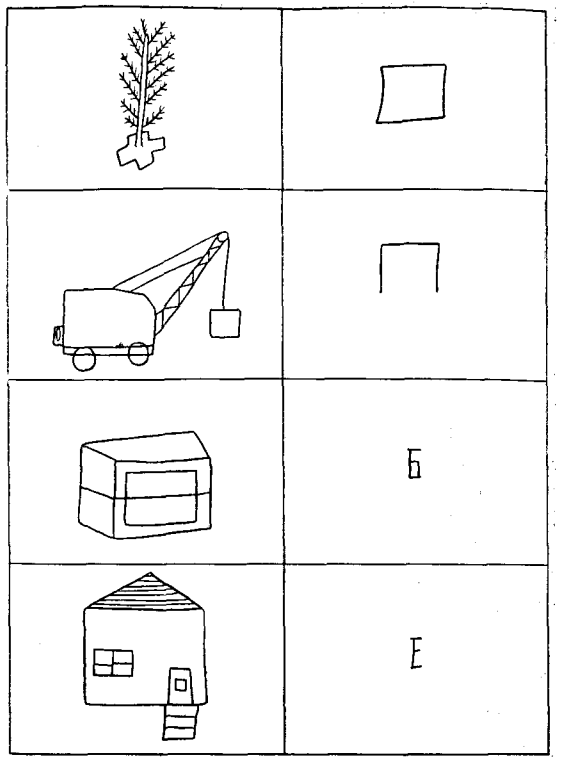
Экспериментальные психозы дают возможность разработать опытным путем вопросы, представляющие интерес как в клиническом, так и в теоретическом отношении; к ним относятся, например, так называемая синдромогения, т. е. факторы, играющие роль в оформлении психотического синдрома и его характера.

Как известно, в построении каждого данного синдрома имеют значение несколько факторов: род заболевания или причина болезни, особенности личности, воздействие окружающей среды и прежде всего социальной, что Hoff называет мультифакториальным генезом психического синдрома.

Именно экспериментальные психозы, благодаря которым можно предварительно изучать эти факторы, а затем проследить их роль и значение для той или иной структуры психотической симптоматики, являются хорошей моделью для изучения синдромогенеза.

Прослеживая и анализируя связи между структурой личности и характеристикой вызываемого психоза Kraepelin, Frederking, Leuner и др. установили зависимость между личностью и психозом. В опытах Ziolko с «непсихотическими» дозами ЛСД-25 (35 γ) не было обнаружено, что исследуемые лица оценивают переживания, возникающие под влиянием этого препарата как «знакомые» или идентичные уже пережитым ими невротическим реакциям.

Рис. 20. Объяснение в тексте.



Наши наблюдения (Ив. Темков и М. Бояджиева) также подтвердили значение личностных особенностей в реакциях на ЛСД-25. Так, наиболее бурные и острые синдромы развиваются на базе существующих психологических и социальных конфликтов, а в отдельных случаях тип реакции (параноидный, депрессивный и пр.) соответствует характерологическим особенностям и темпераменту исследуемых лиц. Wieser, Sandison и др. при низких дозах наблюдали большее разнообразие в клинической картине в зависимости от личностной структуры, тогда как при больших дозах психотомиметиков в симптоматике на передний план выступают шизофреноподобные элементы. Leuner отмечает также, что при постепенном повышении дозы ЛСД-25 психические симптомы теснее связаны с целостной личностью в результате так называемой адаптации психических функций.

ЛСД-25 можно использовать и для установления некоторых нарушений памяти и ассоциаций (модификация А. Р. Лурия). Методика: исследуемому предлагают ряд слов с конкретным или абстрактным содержанием. Он должен нарисовать для каждого слова изображение, а спустя 1—2 часа вспомнить по этим изображениям соответствующие слова. Нужно было нарисовать фигуры, соответствующие понятиям: обман, болезнь, дружба, страх. На рис. 19 приведена пиктограмма здорового добровольца после введения ему 100 γ ЛСД-25. Рисунки на правой половине страницы показывают, что в ассоциативных связях возникло затруднение, преобладает пассивное внимание: в рисунках отражены главным образом непосредственно наблюдаемые в окружающей обстановке предметы. На рис. 20 представлена пиктограмма больного неврозом после введения ему 100 γ ЛСД-25. Она показывает значительное обеднение ассоциативного процесса и уменьшение продуктивных возможностей[1]. Исследуемый должен был нарисовать сосну, экскаватор, коробку и дом.

С теоретической и клинической точки зрения представляет интерес изучение механизмов, которые лежат в основе прекращения экспериментального психоза, так как по аналогии можно сделать известные выводы о механизмах лечебного действия психофармакологических средств при обычных психозах. Такой подход для научной проверки тех или иных методов лечения И. П. Павлов в свое время назвал экспе-

[1] Выражаем благодарность д-ру М. Бояджиевой и психологу Д. Мумджиевой за любезное предоставление рисунков.

риментальной терапией, видя в ней научное обоснование лечебного метода.

Отметим некоторые факты в этом направлении. Экспериментальные психозы быстро купируются хлорпромазином, резерпином и азациклонолом. Известно, например, что препарат BOL-148, который содержит ЛСД-25 плюс бром, препятствует возникновению ЛСД-25-психоза. Введение ЛСД-25 после предварительной инъекции хлорпромазина также вызывает значительно более слабую психопатологическую реакцию без характерных для этого вещества явлений. Эти факты, по мнению некоторых авторов, показывают, что психотомиметическое вещество, вероятно, вызывает психоз, блокируя определенные рецепторные системы, что мешает соединению их с нормальными метаболитами. Если данные системы предварительно блокировать другими химическими веществами — BOL-148 или хлорпромазином, — психоз под действием галлюциногенного вещества не возникает. Таким образом, на основании этих данных и суждений можно сделать вывод, что эффективное лечение должно осуществляться медикаментами, которые имеют большее сродство с рецепторными системами, чем вещества, вызывающие психоз. Разумеется, для проведения такой терапии необходимо знать, какие именно метаболиты вызывают психические расстройства. Указанные суждения действительно гипотетичны, но проводимые в этом направлении исследования интересны и обнадеживающи.

Диагностическое значение

С методической точки зрения важен вопрос: можно ли экспериментальные психозы и, в частности, ЛСД-25-реакции, использовать как вспомогательное диагностическое средство? В этом отношении мнения различных авторов расходятся. Одни считают, что ЛСД-25, заостряя особенности личности, может служить «личностным тестом», по мнению других, ЛСД-25 можно использовать как вспомогательное средство для уточнения диагноза в неясных случаях (в дозе от 250 γ). Leuner, впрочем, оспаривает возможность применения ЛСД-25 в качестве вспомогательного средства в психиатрической диагностике.

Мы считаем, что ЛСД-25 при определенных методических предпосылках и соответствующих теоретически-клинических интерпретациях полученных фактов можно использовать как вспомогательное диагностическое средство в отдельных трудных случаях. Основанием для такого вывода служат наши исследования ЛСД-25-психозов и некоторых особенностей в структуре и динамике психических картин, которые ЛСД-25 вызывает у здоровых добровольцев, а также у больных неврозами, психогенными психозами и шизофренией. Полученные нами данные позволили разработать два оригинальных теста, которые в условиях клинического эксперимента окажутся полезным вспомогательным средством для дифференциального диагноза между шизофренией и психогенным психозом с шизофренной картиной и между психозом и симуляцией психического заболевания (Ив. Темков и сотр., Ив. Темков и М. Бояджиева).

Изложим коротко методику и некоторые выводы, сделанные на основе ее применения в определенных случаях.

Как известно, отграничить шизофрению от шизофреноподобных психозов психогенного генеза как в начале заболевания, так и в его развитии не всегда легко. Мы считаем, что, вызвав фармакобиологический и психологический стресс введением в организм ЛСД-25 (2γ на 1 кг веса), можно изменить клиническую картину этих двух состояний, что позволит легче установить диагноз у многих больных, а следовательно, и прогноз.

Первый тест содержит следующие показатели.

1. Изменения в эмоциональной сфере:

а) показательным для психоза психогенного происхождения является возникновение в процессе ЛСД-25-реакций беспокойства, напряженного страха, ипохондрических переживаний, пуэрильного поведения, повышенного эмоционального контакта с окружающими, а также доверия к врачу: больной ищет помощи у врача для устранения неприятных переживаний;

б) для шизофренического процесса показательно появление паратимии, парамимии, насильственного смеха, дисфории, аутизма, отчужденности по отношению к врачу и окружающим без склонности к контакту.

2. Изменения в сенсорном синтезе:

а) при психогении — больной о своем состоянии дереализации и деперсонализации рассказывает спонтанно и отчетливо;

б) при шизофрении — больной не сообщает о появлении подобных расстройств, даже если они резко выражены.

3. Изменения в структуре бредообразования:

а) при психогении — тенденция к дезактуализации имеющегося бреда в процессе ЛСД-25-реакции;

б) при шизофрении — усиление имеющегося бреда, появление новых бредовых идей, психотическая интерпретация окружающей среды.

4. Коэффициент реактивности по H. Abramson:

а) при психогении — низкий,

б) при шизофрении — высокий.

5. Отношение больного к врачу и субъективные переживания врача во время обследования:

а) при психогении — врач сопереживает с больным, понимая, что его слова воздействуют на больного;

б) при шизофрении — врач чувствует отчужденность больного и невозможность установления эмоционального контакта с ним. Врач лишен возможности словесно воздействовать на больного.

Заметим, что при помощи этого теста и детального анализа историй болезни 15 больных нам удалось у 12 из них уточнить диагноз: в 6 случаях — шизофрения, в 6 — психогения. Ознакомление с катамнезами подтвердило эти наши заключения. В 3 случаях результаты тестов оказались неоднозначными, поэтому не могли быть использованы для дифференциального диагноза.

Основываясь на своем опыте, мы разработали новый клинико-экспериментальный тест, используя ЛСД-25 для отграничения симуляции психического заболевания от психоза истинного; подобные случаи часто встречаются в судебно-психиатрической практике.

Наша идея использовать ЛСД-25 для этой цели основана на свойстве данного препарата вызывать у исследуемого особое напряжение, названное нами фармакобиологическим и психологическим стрессом, который сопровождается разнообразной соматической, неврологической и психической симптоматикой на фоне ясного сознания (в отличие от так называемых наркоаналитических методов). Это обстоятельство имеет существенное клиническое, деонтологическое и правовое значение, так как позволяет обследуемому сознавать себя и окружающую среду, сохранить достаточно ясную память о своих переживаниях и в достаточной мере руководить своим поведением и поступками.

После необходимого соматического обследования, без предварительного осведомления и психологической подготовки, освидетельствуемый получает ЛСД-25 по 2 γ на 1 кг веса. Показатели, которые должны

быть изучены во время эксперимента и на основе которых строится целостный, судебно-психиатрический анализ, следующие.

1. Характер психотической картины во время ЛСД-25-реакции:

а) при симуляции — освидетельствуемый продолжает заранее «запланированное» — симулянтское поведение, не раскрывая характерных для ЛСД-25-реакций симптомов. Иногда он дополняет «психотическую» картину, включая вновь появившиеся ЛСД-25-симптомы в картину симуляции, чаще всего с развертыванием псевдодеменции, псевдоамнезии, псевдоапраксии и псевдоэпилепсии;

б) при психозах (если это относится к психогенному психозу) освидетельствуемый откровенно рассказывает обо всех психических, неврологических и телесных проявлениях, которые он ощутил в результате действия ЛСД-25. При шизофрении реакция обычно развертывается в плане, указанном в тесте для отграничения шизофрении от психогенного психоза с шизофренными проявлениями.

2. Создается возможность для направления (руководства) психотическим поведением обследуемого:

а) при симуляции — освидетельствуемый в состоянии легко суггестировать появление различных симптомов, характерных для симуляции, включая отдельные истинные психотические симптомы, как галлюцинации, бред и др.;

б) при психозах — такая возможность не установлена.

Следует подчеркнуть, что предлагаемый нами тест нельзя использовать для доказательства симуляции или аггравации невротических и соматических жалоб, так как характер этих симптомов не позволяет объективно их учитывать. Кроме того, ЛСД-25 часто вызывает разнообразную нейро-вегетативную симптоматику, которая может быть неправильно расценена как симуляция или аггравация синдромов.

В качестве иллюстрации правильности предлагаемых нами показателей приведем наблюдение над случаем симуляции. Освидетельствуемый наглядно развертывает свою «психотическую» реакцию, в том числе и ЛСД-25-симптомы.

Х. Б., 32 лет, рабочий. В 1961 г. симулировал психоз. В настоящее время находится под судом по поводу подделки документов с целью извлечения общественных привилегий и материальных выгод.

При обследовании раскрылись псевдодементное поведение и симуляция психоза (слышит голоса, галлюцинирует, на него нападают милиционеры, избивают и пр.).

После введения ЛСД-25, несмотря на выраженный вегетативный синдром (повышение артериального давления, тремор, тахикардия, мидриаз, анизокория и др.) и наличие новых психических явлений, обследуемый ни на что не жаловался. Он упорно держался предварительно обдуманного «психотического» поведения: давал псевдодементные ответы (не называл цвета, не мог пересчитать пальцы на своей руке и т. д.), продолжал изображать психически больного (скакал, кричал, что в него стреляют), неумело симулировал эпилептический припадок (так называемая псевдоэпилепсия).

При проведении теста можно (что особенно показательно) направлять поведение симулянта. Например, когда врач обратился к сестрам, сказав, что обследуемый психически болен и под действием лекарства будет смеяться, обследуемый вскоре начал корчить гримасы смеха. Когда ему предложили зажечь спичку, предварительно сказав в его присутствии, что больному этого не удастся сделать, освидетельствуемый начал беспомощно вертеть коробку спичек в руках, делая вид, что не может вынуть спичку, а когда ему спичку подали, растерянно стал чиркать другим концом. Вообще он демонстративно старался показать, что неспособен справиться с элементарными задачами. По аналогии с псевдодеменцией мы называем этот феномен симуляции псевдоапраксией.

В данном случае полностью подтвердилась пригодность наших тестов, их ценность для раскрытия симуляции.

Второй случай касается трудной в дифференциально-диагностическом отношении экспертизы. Использование данных нашего теста позволило успешно разрешить поставленную задачу.

Б. М., 38 лет, рабочий. Год назад по поводу заболевания силикозом получал пенсию, которая после переосвидетельствования была снята. Снова поступил на исследование в клинику профессиональных заболеваний. Утверждает, что несколько месяцев назад у него был эпилептический припадок. По сведениям его близких, он изъявлял намерение спрятаться на чердаке, под своей подушкой держал нож. Выказывал страх, говорил, что его преследуют. Напоследок стал беспокойным и был переведен в психиатрическую клинику.

Со слов освидетельствуемого, его брат и сестра страдали душевной болезнью.

При обследовании выявилась психотическая картина, характеризующаяся слуховыми и зрительными галлюцинациями, преимущественно окрашенными в красный цвет. Поведение: бесцельно бродит, недоступен контакту, временами боязлив, напряжен, растерян, твердит, что на него нападают. При обсуждении дифференциального диагноза были высказаны предположения: а) аменция на почве органического заболевания; б) эпилепсия — эпилептический психоз; в) симуляция — у больного установка на получение пенсии.

В процессе ЛСД-25-реакции развернулось поведение, характерное для симулянта: лежит, не отвечает на вопросы, крепко сжимает веки, но время от времени бросает беглый, но внимательный взгляд на врача. Симулирует эпилептический припадок (псевдоэпилепсия). Отрицает какие бы то ни было новые ощущения после введения ЛСД-25. «Психотическое» поведение — легко поддается суггестии — показывает тремор то верхних, то нижних конечностей. На следующий день обнаружил конфабуляторную псевдоамнезию: «Но ведь мы вчера были вместе. Ходили в лес за дровами».

Терапевтическая ценность

Мнения различных авторов о терапевтической ценности психотомиметиков также различны. Некоторые исследователи (Roubiček) считают, что применение ЛСД-25 создает неблагоприятные условия для психотерапии в связи с возникновением вегетативной симптоматики. Другие сообщают о неожиданно эффективном лечебном воздействии. Frederking, Leuner (1966) отметили также очень хорошие результаты при лечении больных неврозами. Leuner разработал специальную методику терапии при помощи ЛСД-25, названную Sandison психолизом. Следует подчеркнуть здесь, что психолиз не является фармакотерапией, это — психотерапия, использующая вызываемую ЛСД-25 «психотическую активацию неосознанного материала».

В нашей терапевтической практике с ЛСД-25 мы не стремились полностью воспроизводить опыты Leuner, но, применяя этот препарат в многократных сеансах, мы добивались более тесного контакта с больными, что облегчало психотерапевтическое влияние.

Психолечебное воздействие применялось при неврозах страха и истерии. Этот лечебный метод признавал и Sandison. Лечение невроза навязчивых состояний оказалось неэффективным, у больного появлялись ипохондрические мысли, возникавшие в связи с вегетативными явлениями. В этом отношении наши наблюдения не совпадают с данными других авторов, получавших положительный результат при лечении навязчивых состояний. Sandison и Whitelaw, изучая катамнезы больных, лечившихся ЛСД-25, установили длительное улучшение (до 2 лет) более чем у половины из них.

Что касается лечебного влияния на психозы, мнения различных авторов противоречивы. Подчеркивается, например, благоприятное воздействие препарата на депрессивный синдром. Sandison и Whitelaw возражают против продолжительного применения ЛСД-25 при лечении больных шизофренией; при этом они указывают на «провоцирующее действие» препарата. Г. В. Столяров не обнаружил лечебного эффекта ЛСД-25 при шизофрении. Однако он рекомендует ЛСД-25 как средство активизации психоза у хронически больных, на фоне которой с большим успехом применяется другой вид лечения.

Мы (Ив. Темков и сотр.) также не установили существенного терапевтического эффекта при психозах. Справедливо, однако, то, что после приема ЛСД-25 в течение нескольких дней некоторые больные

становятся более контактными, но затем возвращаются в первоначальное состояние. Вместе с Г. В. Столяровым мы считаем, что целесообразно использовать провоцирующее действие ЛСД-25 при некоторых хронических формах шизофрении, а затем проводить терапию нейролептиками. Провоцирующее действие это, однако, слабее и кратковременнее, чем при применении ингибиторов моноаминоксидазы и особенно прививок четырехдневной малярии.

Необходимо напомнить, что в некоторых случаях, как отмечает Leuner, это лечение не совсем безопасно. Возможны депрессивные реакции и попытки к самоубийству, агрессивные проявления, а при неумелом проведении лечения — шизофренические реакции. Кроме того, следует отметить, что более или менее систематическое применение ЛСД-25 с лечебной целью вызывает серьезные возражения ввиду реальной опасности возникновения так называемой зависимости от препарата (наркоманическое привыкание). Очевидно, из-за небольшой терапевтической эффективности его применение при психических заболеваниях следует ограничить[1].

Из других галлюциногенов известное значение для терапии имеет мескалин. Turns и Denber считают, что при неэффективности других методов лечения и для специально отобранных больных психотерапия в комбинации с мескалином может дать хороший результат.

В заключение следует сказать, что психодизлептики — вещества, представляющие интерес для клинико-экспериментальной и отчасти для терапевтической деятельности в современной психиатрии.

При пользовании этими препаратами в клинической и экспериментальной практике мы рекомендуем придерживаться следующих правил, обеспечивающих соматическое и психическое здоровье обследуемых и больных и предохраняющих врачей от моральной ответственности и административных неприятностей.

1. Все опыты или лечебные сеансы следует проводить после получения согласия исследуемых или их близких (если это касается психически больных).

2. Исследование, как и лечебные сеансы, должно проводиться в присутствии нескольких врачей во избежание нежелательных интерпретаций со стороны некоторых исследуемых.

---

[1] Рост злоупотребления ЛСД-25 в некоторых странах (главным образом в США) поднимает важные врачебно-этические и социально-психологические вопросы. С полным основанием Leuner (Nervenarzt, 39, 8, 356—360, 1968) рекомендует прекратить применение этого психотомиметика в области экспериментальной и клинической психиатрии. Обоснованность этого предложения подтверждают некоторые исследования (Irwin u. Egorcue, Cohen и сотр.), показывающие изменения хромосом лейкоцитов и лимфоцитов под действием ЛСД-25. Другие авторы подчеркивают возможность повреждения зародыша в известный, хотя и ограниченный период беременности. Для экспериментальных и психотерапевтических целей в современной психиатрии рекомендуется использовать другие вещества, в первую очередь псилоцибин и его производные CEY_{19} и CZ_{74}, имеющие следующие преимущества:

1. О них мало знает широкая публика и поэтому они менее опасны в смысле злоупотребления ими.

2. В отличие от ЛСД-25 их труднее синтезировать, они реже встречаются на «черной» бирже.

3. Действие псилоцибина продолжается 5 часов, а CEY_{19} и CZ_{74} 3 часа (ЛСД-25— от 8 до 12 часов), что позволяет проводить исследование или терапевтический сеанс под непосредственным врачебным наблюдением.

4. Эти препараты более безопасны, побочные явления возникают реже.

3. Участвующие в обследовании врачи должны неотлучно присутствовать до полного отзвучания психических реакций, вызванных психотомиметиками. На следующий день проводится контрольный осмотр.

ФАРМАКОГЕННЫЙ ПАТОМОРФОЗ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ

Не раз отмечалось, что современная фармакотерапия — не только эффективный лечебный метод, но и ценный эксперимент, позволяющий изучать ряд вопросов клиники психических заболеваний и в первую очередь больших психозов — шизофрении и циклофрении.

Мы считаем, что под фармакогенным патоморфозом психозов следует понимать изменения, возникающие в клинической картине (синдромы, динамика, исход, рецидивы и другие) под влиянием психофармакологических средств, а не побочные явления и осложнения, дополняющие симптоматику заболевания.

Известно, что отдельный синдром, как бы часто он ни встречался в клинической картине данного психоза, не создает элементов специфичности и не составляет нозологическую единицу, ибо вначале синдромы не специфичны; между синдромами экзогенного и эндогенного характера и синдромами психогенного круга имеется значительное сходство.

Следовательно, искать ядро нозологической принадлежности психоза лишь в наличии определенного синдрома, как бы часто он ни встречался при данном психозе, неправильно.

В этом плане представляют интерес материалы, приведенные А. В. Снежневским в его работе «О нозологической специфичности психопатологических синдромов» (1960), в которой он на основе клинико-статистических данных подчеркивает известную относительную специфичность психопатологических синдромов, т. е. более частое появление одного синдрома при определенной группе заболеваний и редкое возникновение его при других видах психозов. Предложенная А. В. Снежневским схема помогает поставить дифференциальный диагноз и направляет мысли клинициста на определенную нозологическую единицу, создавая у врача представление о сущности данного психоза не по отдельному синдрому.

Нозологическая единица включает в себя много синдромов, составляющих в продольном и поперечном разрезах своеобразную комбинацию. Эта комбинация имеет начало, развитие и завершение, подчиненные законам динамического стереотипа по И. П. Павлову. Динамический стереотип создает как большое разнообразие клинических форм нозологической единицы, так и их феноменологическое сходство. Т. А. Невзорова справедливо подчеркивает, что нозологические выводы строятся на подробном изучении последовательности развития заболевания, смене его форм, анализе структуры ремиссий. Г. Узунов также отмечает, что «любой психоз, экзогенный или эндогенный, таит в себе динамическую специфичность, которая в конечном счете определяется своеобразием измененной высшей нервной деятельности».

Данные о так называемом фармакогенном патоморфозе очень разнообразны и все еще недостаточно систематизированы. Они охватывают фармакогенный патоморфоз отдельных симптомов и синдромов, характеристику клинических картин при рецидивах экзацербации, изменения в динамике психоза, особенности ремиссий при фармакотерапии, появление новых, не характерных для начальной клинической картины или нозологической единицы.

Предлагаемый порядок рассмотрения синдромов, возможно, несколько схематичен, но вместе с тем такое подразделение явлений создает благоприятные предпосылки для лучшего понимания этих во-

становятся более контактными, но затем ...уда интересующий
ное состояние. Вместе с Г. В. Столяровы... оны, не вдаваясь
но использовать провоцирующее дейст...
нических формах шизофрении, а зате...
ками. Провоцирующее действие это...
чем при применении ингибиторов М...
вок четырехдневной малярии.

при спон-
обнару-
являют
Под-
ома-
ов:
о

Необходимо напомнить, что ...
Leuner, это лечение не совсем бе...
ции и попытки к самоубийству, ...
проведении лечения — шизоф...
отметить, что более или мен...
лечебной целью вызывает ...
ности возникновения так ...
команическое привыкание ...
эффективности его при...
ограничить[1].

Из других галлю...
мескалин. Turns и D...
методов лечения и ...
в комбинации с м...

В заключени... ой
представляющие ...атуре
терапевтическо... ействием

При поль... их струк-
тальной пра... блокирована
обеспечива... ием других видов
больных и ...ские, дисфорические,
администр... акие изменения симпто-

1. В ... в характере депрессивного
чения ... ут приобрести псевдоневрасте-
чески ... олее длительные психопатоподоб-
...) подчеркивает, что при чистых
при... ический психоморфоз может трансфор-
та... ания в длительные анормальные реакции,
...оянным компонентом в структуре личности.
... повышенной резистентности к терапии, депрес-
...т принять протрагированный характер. Иногда
...ртина длительное время сохраняет дистимический ха-
...воду нее Petrilowitsch (1968) говорит о «застое после пер-
...ого улучшения состояния при легких дистимиях».

...исанные выше изменения в структуре депрессивного и маниакаль-
... синдромов придают их характеру своеобразную «аморфность»,
...искаженность» и «атипичность».

Другой характерной чертой в патоморфозе психозов является более протрагированная диссоциация в отзвучании отдельных элементов депрессивного и маниакального синдромов, так называемая фрагментация синдрома (Ив. Темков), в результате которой, например, действенная активность больного может проявиться быстрее, в то время как дистимическое настроение или меланхолический бред все еще персистируют. Эта типичная для фармакотерапии продолжающаяся диссоциация синдромов (как уже подчеркивалось в главе о терапии депрессий) создает реальную опасность самоубийства.

Значительные изменения наступают в структуре наиболее важных шизофренических синдромов, для которых в процессе фармакотерапии также характерны диссоциации. Особое значение для патоморфоза этого заболевания в целом имеет блокирование аффективности, что отражается и на структуре синдрома, носит ли он параноидный, гебефренный или кататонный характер.

Г. Я. Авруцкий подчеркивает, что картина онейроидной кататонии, которая отличается изменчивостью, разнообразием психопатологических проявлений и яркими аффективными чертами, становится более однообразной и монотонной в ходе терапии хлорпромазином. У больных циркулярной формой шизофрении вследствие исчезновения в результате лечения хлорпромазином бреда и кататоно-гебефренных включений и преобладания аффективных проявлений во многих случаях, как подчеркивает В. А. Егоров, клиническая картина приближается к симптоматике маниакально-депрессивного психоза.

А. В. Снежневский, Т. А. Морозова, М. В. Ступоченко и др. отмечают переход бредовой симптоматики в депрессивно-параноидную, а депрессивно-параноидной — в депрессивную. А. В. Снежневский также отмечает, что параноидная симптоматика приобретает образный, чувственный характер, негативные симптомы процесса смягчаются; под влиянием нейролептиков все реже встречаются кататонные формы с характерным для них типом течения.

Патоморфоз в клинике шизофрении обусловливается отчасти и тем обстоятельством, что при помощи фармакотерапии очень рано создается известное критическое отношение к заболеванию. Huber установлена большая возможность личности реагировать психогенно на симптомы психоза и явления социальной среды. В отличие от других видов соматотерапии, как мы уже подчеркивали, больной живее наблюдает за процессом лечения и участвует в нем.

Помимо актуального изменения симптоматики в ходе одного и того же приступа, не менее интересен и фармакогенный патоморфоз клинической картины, наблюдающейся при последующих приступах эндогенных психозов. Это изменение симптоматики происходит либо на фоне поддерживающей терапии, либо как результат проведенного при предшествующих приступах лечения психофармакологическими средствами.

Если симптоматика последующего приступа шизофрении, например, повторяет картину предыдущего, она протекает в значительно более мягкой форме. Если же начало последующего приступа имеет другой клинический облик, он лишен той типичной выраженности, которая наблюдалась, когда больные получали другой вид биологической терапии. Бред, как правило, аффективно насыщен более слабо, а известная отдаленность наступает раньше.

В сравнительном исследовании клинической картины шизофрении в периоды до и после эры фармакотерапии Huber установил существенные изменения в симптоматике: уменьшение продолжительности шизофренического психоза, ослабление считавшихся специфическими для заболевания симптомов; иначе говоря, наиболее существенные проявления психоза оказываются менее доминирующими после применения психофармакологических средств, тогда как чаще имеют место нейтральные и неспецифические симптомы.

С. Г. Жислин подчеркивает, что измененные в результате терапии формы шизофрении аналогичны некоторым более доброкачественным формам этих психозов, встречавшимся и до психофармакологической эры, хотя и реже. Petrilowitsch (1968) определяет сензитивно-параноидную настроенность как фармакогенный преходящий синдром. В процессе отзвучания психоза часто наблюдаются шизофренические картины, напоминающие затянувшиеся психогении, близкие к параной сензитивного или персекуторного типа, как и неврозоподобные тяжелые астении, фобии и синдромы навязчивости. Патоморфоз обогащается и бредовой переработкой побочных явлений, вызывае-

просов. Здесь нужно сказать, что в рамках данного труда интересующий нас вопрос мы затронем лишь с принципиальной стороны, не вдаваясь в подробности.

ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ПСИХОЗОВ

При эндогенных психозах как в процессе терапии, так и при спонтанном выздоровлении психотические симптомы и синдромы, обнаруживая тенденцию к исчезновению или хроническому течению, выявляют при этом различные количественные и качественные изменения. Подчеркнем, однако, что из всех видов терапии современная психофармакотерапия оказывает наибольшее воздействие на характер синдромов: изменяется не только интенсивность их, но вследствие более глубокого влияния на патогенетические механизмы заболевания возникает значительно более выраженный патоморфоз синдромов.

Существенным элементом фармакогенного патоморфоза является распад сложных синдромов на более простые, из которых они, как подчеркивает А. В. Снежневский, согласно стереотипу развития болезни, оформились. Т. А. Невзорова обозначает этот процесс как «расслоение синдромов».

Другая сторона этого явления — возникновение или включение в комплекс синдромов новых симптомов, не свойственных их классической характеристике. Как и многие авторы, мы наблюдали в структуре маниакальных и депрессивных синдромов появление под воздействием психофармакологических средств изменений по сравнению с их структурой до лечения. Маниакальная гипертимия своеобразно блокирована по сравнению со спонтанным ее течением и воздействием других видов соматической терапии; чаще возникают дистимические, дисфорические, психогенные, реже — паранойяльные реакции. Такие изменения симптомов, еще более разнообразные, наступают и в характере депрессивного синдрома. Меланхолические картины могут приобрести псевдоневрастенический облик; иногда появляются более длительные психопатоподобные синдромы. Petrilowitsch (1967) подчеркивает, что при чистых эндогенных депрессиях терапевтический психоморфоз может трансформировать некоторые переживания в длительные анормальные реакции, которые становятся постоянным компонентом в структуре личности. В других случаях, при повышенной резистентности к терапии, депрессивный бред может принять протрагированный характер. Иногда клиническая картина длительное время сохраняет дистимический характер; по поводу нее Petrilowitsch (1968) говорит о «застое после первоначального улучшения состояния при легких дистимиях».

Описанные выше изменения в структуре депрессивного и маниакального синдромов придают их характеру своеобразную «аморфность», «искаженность» и «атипичность».

Другой характерной чертой в патоморфозе психозов является более протрагированная диссоциация в отзвучании отдельных элементов депрессивного и маниакального синдромов, так называемая фрагментация синдрома (Ив. Темков), в результате которой, например, действенная активность больного может проявиться быстрее, в то время как дистимическое настроение или меланхолический бред все еще персистируют. Эта типичная для фармакотерапии продолжающаяся диссоциация синдромов (как уже подчеркивалось в главе о терапии депрессий) создает реальную опасность самоубийства.

Значительные изменения наступают в структуре наиболее важных шизофренических синдромов, для которых в процессе фармакотерапии также характерны диссоциации. Особое значение для патоморфоза этого заболевания в целом имеет блокирование аффективности, что отражается и на структуре синдрома, носит ли он параноидный, гебефренный или кататонный характер.

Г. Я. Авруцкий подчеркивает, что картина онейроидной кататонии, которая отличается изменчивостью, разнообразием психопатологических проявлений и яркими аффективными чертами, становится более однообразной и монотонной в ходе терапии хлорпромазином. У больных циркулярной формой шизофрении вследствие исчезновения в результате лечения хлорпромазином бреда и кататоно-гебефренных включений и преобладания аффективных проявлений во многих случаях, как подчеркивает В. А. Егоров, клиническая картина приближается к симптоматике маниакально-депрессивного психоза.

А. В. Снежневский, Т. А. Морозова, М. В. Ступоченко и др. отмечают переход бредовой симптоматики в депрессивно-параноидную, а депрессивно-параноидной — в депрессивную. А. В. Снежневский также отмечает, что параноидная симптоматика приобретает образный, чувственный характер, негативные симптомы процесса смягчаются; под влиянием нейролептиков все реже встречаются кататонные формы с характерным для них типом течения.

Патоморфоз в клинике шизофрении обусловливается отчасти и тем обстоятельством, что при помощи фармакотерапии очень рано создается известное критическое отношение к заболеванию. Huber установлена большая возможность личности реагировать психогенно на симптомы психоза и явления социальной среды. В отличие от других видов соматотерапии, как мы уже подчеркивали, больной живее наблюдает за процессом лечения и участвует в нем.

Помимо актуального изменения симптоматики в ходе одного и того же приступа, не менее интересен и фармакогенный патоморфоз клинической картины, наблюдающейся при последующих приступах эндогенных психозов. Это изменение симптоматики происходит либо на фоне поддерживающей терапии, либо как результат проведенного при предшествующих приступах лечения психофармакологическими средствами.

Если симптоматика последующего приступа шизофрении, например, повторяет картину предыдущего, она протекает в значительно более мягкой форме. Если же начало последующего приступа имеет другой клинический облик, он лишен той типичной выраженности, которая наблюдалась, когда больные получали другой вид биологической терапии. Бред, как правило, аффективно насыщен более слабо, а известная отдаленность наступает раньше.

В сравнительном исследовании клинической картины шизофрении в периоды до и после эры фармакотерапии Huber установил существенные изменения в симптоматике: уменьшение продолжительности шизофренического психоза, ослабление считавшихся специфическими для заболевания симптомов; иначе говоря, наиболее существенные проявления психоза оказываются менее доминирующими после применения психофармакологических средств, тогда как чаще имеют место нейтральные и неспецифические симптомы.

С. Г. Жислин подчеркивает, что измененные в результате терапии формы шизофрении аналогичны некоторым более доброкачественным формам этих психозов, встречавшимся и до психофармакологической эры, хотя и реже. Petrilowitsch (1968) определяет сензитивно-параноидную настроенность как фармакогенный преходящий синдром. В процессе отзвучания психоза часто наблюдаются шизофренические картины, напоминающие затянувшиеся психогении, близкие к паранойе сензитивного или персекуторного типа, как и неврозоподобные тяжелые астении, фобии и синдромы навязчивости. Патоморфоз обогащается и бредовой переработкой побочных явлений, вызывае-

мых нейролептиками. Haase (1966) обращает внимание на то, что многие больные воспринимают нейролептические явления не как эффекты, сопутствующие терапии, а как воздействия, вызванные неизвестными силами.

Подобные изменения наблюдаются и в структуре эндогенных депрессий: уменьшение психотимического богатства, реже — выраженные бредовые формы, увеличение протрагированности, смазанность смены фаз. Дистимия не столь чиста, она скорее смешана с элементами астении, в ней более выражена ипохондричность. Как отмечает Jacob, фармакотерапия часто лишь переводит характерные симптомы в «безмолвную стадию», а Janzarik подчеркивает, что нерезко выраженные и некомплексные депрессивные симптомы становятся более частыми и более размазанными. Следует полностью согласиться с Huber, который задает вопрос, почему при посещении клиники не видно меланхолических больных с «витальной депрессией» или бредом самообвинения, греховности, обеднения, как это наблюдалось в прошлом у большинства больных, которые, как правило, выздоравливали вне зависимости от фазы после применения 6—8 сеансов электрошока.

ИЗМЕНЕНИЯ В ДИНАМИКЕ

Кроме клинической картины структуры психоза, при отдельных приступах фармакогенный патоморфоз охватывает целостное развитие, психоза, т. е. характер течения последующих приступов.

Исследования ряда авторов (С. Г. Жислин, А. В. Снежневский, Г. А. Невзорова, В. А. Егоров, Г. Я. Авруцкий и др.) показали, что под действием психофармакологических средств меняется стереотип развития эндогенных психозов. Так, некоторые непрерывно прогрессирующие формы шизофрении приобретают характер приступообразных рецидивирующих форм с учащением приступов и тенденцией к циклическому течению.

Согласно Lauber, процент повторных поступлений больных шизофренией с 1951 по 1961 г. увеличился с 11,3 до 29,3. Таковы же данные Haase, который констатирует значительное увеличение повторных поступлений больных шизофренией — 340% за 1960/61 г. против 1950/51 г. А. В. Снежневский, В. Г. Левит, М. В. Ступоченко, В. А. Егоров и др. установили несомненную тенденцию к постепенному уменьшению продолжительности последующих приступов.

Мы уже упоминали об интересных сравнительных исследованиях Mayer, Simon и Stille. Здесь мы напомним лишь, что эти авторы также подчеркивают, что под влиянием психофармакологических средств в течении шизофрении появляется выраженная тенденция к ремиттирующему типу течения.

Существенные изменения возникают и в развитии маниакально-депрессивного психоза. В его эволюции очень ярко появляется тенденция к так называемой смене фаз и альтернирующему течению заболевания. Смена фаз может участиться, а сами приступы становятся короче.

По данным Hocheisel, светлые интервалы после лечения психофармакологическими средствами стали у больных короче в 4 раза в сравнении с больными, лечившимися электрошоком. Lauber (1964) отмечает, что повторные поступления депрессивных больных в 1961 г. увеличились с 6 до 29% в сравнении с 1951 г. Ив. Темков и сотр. (1962) из 80 больных, лечившихся тофранилом, наблюдали смену фаз у 2. Они подчеркивают, что встречаются случаи с быстрой сменой фаз и кратковременным течением отдельных фаз. Arnold и Ringel отмечают также, что под влиянием психофармакологических средств наступают частые субдепрессивно-гипоманиакальные колебания в форме так называемого «пограничено-патологического равновесия», которые могут определить характер последующего течения психоза (цит. по Schmitt, 1967)[1].

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКАЯ ДЕПРЕССИЯ

Перечисленные явления фармакогенного патоморфоза психических симптомов и синдромов, как и изменения в развитии эндогенных психозов, очень разнообразны, не все авторы придерживаются одного мнения относительно наибольшей частоты их характеристики. Что касается другого явления фармакогенного патоморфоза, а именно возникновения депрессивных картин в процессе нейролептической терапии шизофрении (так называемая нейролептическая депрессия), то во взглядах авторов существует полное единство.

Депрессивные синдромы в течении шизофрении — явление не новое. Синдромы эти наблюдались до эры электрошока при применении классических соматических методов лечения. Однако под влиянием психофармакологических средств их частота несомненно стала значительно больше.

В свое время Kraepelin, Mayer-Groß и Lange описали случаи, когда у больных шизофренией «открывались» депрессивные и маниакальные картины. Rennert из 5000 больных шизофренией за период с 1920 по 1948 г. установил у 6 женщин изменение первоначальной шизофренической картины в сторону депрессии маниакально-депрессивного круга. Аналогичны наблюдения и Sahli, который из 9300 больных шизофренией у 7 мужчин наблюдал несомненную депрессию (цит. по Schmitt). Weitbrecht (1949) отмечает, что в связи с электрошоковой терапией может наступить изменение синдрома в сторону депрессии.

В этих случаях в клинической картине у больных наблюдается тоска, недомогание, страх, необоснованные опасения за будущее, сверхценные идеи неблагополучия в семье и на работе, бред самоуничижения или ипохондрические идеи и т. п. Иногда депрессивный синдром выражен резко: витальная тоска, дневные колебания настроения, депрессивный бред, отчаяние и суицидальные тенденции. В связи с этим лишь по психопатологической симптоматике в поперечном разрезе очень трудно или почти невозможно, как подчеркивают Helmchen и Hippius, отграничить клиническую картину измененной шизофрении от истинной эндогенной депрессии.

Частота нейролептической депрессии, согласно различным авторам, варьирует от единичных казуистических случаев до 20—30% (Ayd, Bohacek, Denber, Hippius, Selbach и др.). А. Дицова из 100 больных, страдавших галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении, наблюдала депрессивные картины у 65% и маниакальные — у 10% больных. Эти цифры кажутся нам очень высокими; вероятно, это объясняется тем обстоятельством, что автор все депрессивные реакции, появившиеся в ходе лечения, независимо от их продолжительности и выраженности включил в группу нейролептической депрессии.

На основе нашего клинического опыта, без обработки статистического материала, мы утверждаем, что депрессивный патоморфоз клинической картины, которая в значительной мере напоминает эндогенную депрессию, в действительности не столь частое явление.

В этом отношении мы отчасти разделяем мнение Schmitt.

Мы также считаем, что нейролептическая депрессия может считаться фармакогенным патоморфозом, когда появившаяся депрессивная картина доминирует в психотической симптоматике. Это значит, что шизофренические симптомы в большей степени или полностью ликвидированы и дальнейшее течение психоза обнаруживает преимущественно депрессивный характер. В таких случаях, если бы из анамнеза или на основе клинического наблюдения мы не знали, что речь идет о шизофреническом процессе, поставить диагноз шизофрении было бы трудно. Petrilowitsch обращает внимание на то, что шизофренический психоз в сущности редуцируется в «витально-депрессивный базисный синдром, бедный симптомами».

С полным основанием Simonson отмечает, что при таких глубоких нейролептических депрессиях, без сопутствующих неврологических проявлений преимущественно в виде акатизии и гипотензии, лишь по психопатологической картине отличить фармакогенную депрессию от эндогенной трудно или почти невозможно. Helmchen и Hippius подчеркивают, однако, что наличие подобных побочных явлений как аргумент для признания фармакогенного генеза этой депрессии является недостаточным.

[1] В нашей литературе на это первым обратил внимание С. Г. Жислин. — *Прим. ред.*

Продолжительность фармакогенной депрессии весьма различна. Она также начинается с различными интервалами после отзвучания психотически-продуктивных симптомов шизофрении в ходе лечения.

Какие нейролептики чаще вызывают депрессивные картины?

Вначале считалось, что подобные свойства имеют все препараты из этой группы. Однако, по мнению ряда авторитетных психиатров, таких, как Delay и сотр., Volmat, Helmchen и Hippius и др., мощные нейролептики, действие которых сопровождается выраженными экстрапирамидными явлениями (резерпин, галоперидол и др.), обладают и более выраженной депрессивной активностью, чем нейролептики, вызывающие преимущественно побочные проявления вегетативного характера. Другие авторы, к которым мы склонны присоединиться, считают, что депрессивный синдром чаще всего встречается во время лечения умеренно сильными нейролептиками. Резерпин, однако, по не совсем ясным причинам составляет исключение, так как он значительно чаще вызывает депрессивные картины [1].

Представляет интерес как с клинической, так и с теоретической точки зрения вопрос о синдромогенезе депрессии при нейролептической терапии, иначе говоря, какие факторы обусловливают появление этих картин, при всех ли случаях имеет место один и тот же механизм.

Мы отмечали, что любой психотический синдром обусловлен многими факторами. В возникновении депрессивного синдрома играют роль главным образом следующие моменты: химические свойства медикамента, болезненный процесс и индивидуальное предрасположение (так называемые факторы личности). Исходя из клинических данных, полученных к настоящему времени, следует признать, что в появлении депрессивного синдрома во время нейролептической терапии играют роль три фактора, в различной степени взаимодействующих и участвующих в каждом отдельном случае. С этой точки зрения при шизофрении может наступить депрессивный патоморфоз в следующих случаях.

1. Вследствие депрессивного действия нейролептического препарата. У этой группы больных шизофренией депрессия возникает спустя 4—6 недель после начала приема нейролептиков. Налицо так называемый депрессивный переходный синдром по Wieck.

Helmchen и Hippius считают, что при истинной нейролептической депрессии срок от начала лечения до появления этого осложнения не превышает 6 недель.

Нейролептическая обусловленность депрессии доказывается также уменьшением или исчезновением депрессивных симптомов через непродолжительное время после прекращения лечения. Кроме того, под влиянием антипаркинсонических средств или антидепрессантов в течении этого синдрома может наблюдаться улучшение. Естественно, эти доводы не могут считаться вполне доказательными.

2. Вследствие непрямого (провоцирующего) действия нейролептического медикамента. Здесь в сущности речь идет не об истинной нейролептической депрессии, а о появлении депрессивного синдрома, при котором нейролептическое лечение играет роль провоцирующего фактора или фактора, модифицирующего психотическую экзацербацию психоза.

Ряд авторов (Baeyer, Weibrecht) еще в электрошоковую эру в подобных случаях задавали вопрос, не имеет ли здесь место провокация циклотимного предрасположения, спонтанное изменение течения заболевания, а то и прямое действие соматотерапии. На этот вопрос, очевидно, трудно ответить. Вероятно, как мы уже говорили, все три возможности имеют значение или, точнее, все они играют важную роль, но в каждом отдельном случае преобладает один из факторов. Так, Helmchen и Hippius считают, что при большом интервале между началом лечения и депрессивными проявлениями следует отвести решающую роль так называемому болезненному фактору, т. е. депрессии в результате изменений в динамике заболевания по причинам, лежащим в большой степени вне действия медикамента.

По мнению Т. А. Невзоровой, появление поздних депрессий не говорит об их нейролептическом происхождении, ибо отсутствует акатизия, как и строгая зависимость между течением депрессии, изменением доз препарата и его отменой. Она полагает также, что эти формы депрессии следует отнести к астено-депрессивной разновидности ремиссии, которая нередко возникает в процессе продолжительного лечения у больных, страдающих различными формами шизофрении.

3. Вследствие психогенного реагирования больных на заболевание и социальную среду. Нейролептическая терапия шизофрении вызывает особые изменения личности больного, самое существенное из которых— более быстрое появление и развитие критического отношения к факту психического заболевания. При этих психологических предпосылках возникновение депрессии в процессе нейролептической терапии шизофрении может быть психогенной депрессивной реакцией (реактивная депрессия) на заболевание или на неблагоприятные условия окружающей среды.

Следовательно, в появлении депрессии играют роль преимущественно факторы личности. В этом отношении очень интересны исследования Т. А. Невзоровой. Анализируя наблюдения над 20 больными, она обнаружила, что у лиц с тревожно-мнительным характером уже в течение первой недели наблюдается подавленное настроение. Автор рассматривает эту разновидность депрессивной реакции как усиление преморбидных черт характера и с полным основанием говорит, что ее «вряд ли следует считать результатом действия хлорпромазина».

ИЗМЕНЕНИЯ В РЕМИССИЯХ

Изучение клинических особенностей ремиссий при различной по течению и форме шизофрении (острая, подострая и хроническая) и сравнение их с соответствующими картинами при лечении классическими соматическими методами или при спонтанном развитии заболевания также представляет большой интерес. Такой анализ особенно важен при обсуждении вопроса о структуре и динамике так называемого шизофренического дефекта.

Полной ремиссией при нейролептической терапии можно считать ту ремиссию, когда исчезает психотическая симптоматика и после прекращения лечения постепенно происходит отзвучание так называемых нейролептических явлений. Полная ремиссия встречается преимущественно после острого приступа шизофрении, как и при других более благоприятно протекающих циркулярных и ремиттирующих формах. При этом виде ремиссии у больных наблюдаются иногда явления неуверенности, неустойчивости, эмоциональной лабильности и др. Если же больной уже не получает поддерживающие дозы психофармакологических средств, их следует отнести за счет психических реакций личности в процессе ее адаптации к требованиям социальной жизни и субъективного реагирования больного на перенесенное заболевание.

Поэтому в отношении больных с хорошей ремиссией, т. е. уже без психотических расстройств, также необходим ряд психопрофилактических и социальных мер, которые помогут личности преодолеть «постпсихотическую робость и социальную неуверенность» (Ив. Темков, 1967).

[1] По мнению большинства исследователей и согласно клиническому опыту, истинным депрессогенным действием обладают хлорпромазин и резерпин. — *Прим. ред.*

Т. А. Невзорова считает, что у больных шизофренией ремиссия наступает: а) постепенно, б) после обострения психоза, в) ремиттирующе; после усиления психотических явлений происходит их ослабление.

Исходя из нашего опыта, мы считаем, что наиболее характерным является ступенчатообразное течение ремиссии. Такое течение больше всего соответствует не только действию нейролептиков, но и психологически-социальным факторам, участвующим в терапевтическом комплексе. Для нейролептической ремиссии в сравнении со спонтанной, а также с ремиссией при классических соматических методах особенно типично очень раннее появление критичности к своему заболеванию (еще до исчезновения всех психотических симптомов) и больший контакт с больничной и социальной средой в острой стадии заболевания.

Ремиссия, на которой лежит отпечаток нейролептического действия, т. е. в ее структуру и динамику включены и некоторые так называемые фармакогенные переходные синдромы: психотические явления отзвучали, психотических явлений нет, но больной обнаруживает ряд таких особенностей, как эмоциональная лабильность, астения, навязчивости, неврастенические картины, ипохондрические мысли, фобии, отсутствие внутренней активности и т. п. Petrilowitsch (1968) отмечает, что эти явления следует устранять комбинированной терапией, куда должна быть включена и активная психо- и социотерапия.

Т. А. Невзорова (1963) в своей монографии о терапии шизофрении различает пять разновидностей ремиссии:

а) ремиссия с гипостеническими проявлениями. Она преобладает у больных с острым психозом;

б) ремиссия, для которой характерно эйфорическое, близкое к экзальтации состояние, которое затем сменяется спокойным и адекватным поведением. Она типична для больных с подострым процессом;

в) ремиссия, когда наблюдается изменение личности — неустойчивость аффектов, склонность к псевдологии, эротичность, бродяжничество. Эту ремиссию следует отграничить от рецидива психоза;

г) ремиссия с появлением инфантилизма в поведении. Встречается у больных с неблагоприятно протекающей шизофренией;

д) ремиссия, отличающаяся выраженным изменением личности и глубоким дефектом. Она характерна для вяло текущей шизофрении. При этой ремиссии наблюдаются глубокие эндокринные нарушения — значительное увеличение веса тела, гирсутизм, булимия.

Не меньший интерес представляет ремиссия при маниакально-депрессивном психозе. После антидепрессивной терапии резко меняется ее характеристика. С психологической точки зрения, особенно в первые месяцы после выздоровления, больные чувствуют себя менее активными и работоспособными, чем до заболевания или во время ремиссии, наступившей после электросудорожной терапии. Они часто сообщают, что у них «не все в порядке», им «чего-то не хватает» (силы, активности), чувствуют себя «несколько растерянными» и т. д. Мы считаем эти явления результатом все еще измененной вегетативной регуляции, придающей ремиссии особый облик.

В некоторых случаях к перечисленным явлениям, характерным для ремиссии, присоединяются легкие дистимические колебания, которые, хотя и не достигают психотического развития, отражаются на трудоспособности больных. Пациенты отличают эти состояния от истинно депрессивных, но все же они считают их чем-то ненормальным, не свойственным их характеру и темпераменту, т. е. здоровой личности.

Патоморфоз инволюционных психозов

До настоящего времени значительных исследований в области патоморфоза инволюционных психозов не проводилось. Это объясняется недостаточной определенностью нозологической сущности и места этих заболеваний, так как очень трудно установить этиологическое значение эндогенного и экзогенного фактора, как и факторов, непосредственно связанных с развитием и увяданием организма.

Здесь можно указать на некоторые обобщения Petrilowitsch (1968), который, впрочем, говорит не прямо о патоморфозе, а лишь об опасностях, проистекающих от продолжительного применения психотропных средств, особенно при ажитированной депрессии. В этом отношении автор разграничивает изменения следующим образом.

1. Постепенная и длительная консолидация расстройства настроения; с последним часто можно связать и «самостоятельное» существование некоторых видов депрессивного бреда.

2. Случай, мы бы сказали, «истончения» и большей «прозрачности» депрессивной симптоматики. Нарастает монотонная ажитированность, психомоторика становится стереотипной, дистимия обедняется в отношении содержания, преобладают боязливо-ипохондрические черты. Некоторым больным может быть поставлен ошибочный диагноз: истерия.

3. Хроническое изменение настроения предполагает более частые картины интерференции между экзо- и эндогенными чертами. Увеличивается роль органически-мозговой симптоматики.

Разумеется, здесь, как и при двух других эндогенных психозах, лишь точные сравнительные исследования могут определить границы полезности или вредности продолжительной фармакотерапии.

ПРОБЛЕМА ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА В СВЕТЕ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Как известно, исходные состояния шизофрении, называемые также «конечные состояния», «шизофренические изменения личности», «шизофренический дефект» и т. д., наступают в развитии этого психоза в разные сроки. Так, болезненный процесс может привести к шизофреническому дефекту непосредственно после первого приступа болезни, у других же больных, несмотря на более продолжительное течение заболевания (обычно приступообразное, с хорошими ремиссиями), не наступает существенного и длительного изменения личности.

Развитие шизофренического дефекта зависит от многих неизвестных факторов. Вероятно, самое большое значение имеют биологические закономерности психотического процесса. Так, В. Н. Фаворина считает, что сроки возникновения так называемых конечных состояний очень варьируют, но автор отмечает более раннее их развитие при ядерных формах шизофрении, а также при параноидных формах, когда еще в самом начале психический автоматизм и бред физического воздействия сильно выражены. При циркулярных формах шизофрении, как и при шизофрении с аффективными проявлениями, конечные состояния наступают поздно. Активное лечение современными соматическими методами играет бесспорно задерживающую роль в возникновении шизофренического дефекта, увеличивая компенсаторные возможности личности.

Следует подчеркнуть, что независимо от различных классификаций дефектных состояний шизофрении, как и различных положений об объеме и содержании психотической симптоматики, с клинической, да и теоретической точки зрения практически удобно считать, что шизофренический дефект состоит из двух групп симптомов. Так, наступившие

конечные изменения в эмоциональной и волевой сфере определяются как постпроцессуальные, дефектные или, образно выражаясь, как минус-симптомы. На их фоне можно наблюдать известные интеллектуально-мнестические расстройства, которые в сущности являются псевдорасстройствами, так как они возникают не в результате реального упадка этих функций, а являются последствием общего понижения психической активности личности. Другая группа симптомов, таких, как обманы чувств, бред и т. д., считаются «процессуальными» симптомами, так называемыми плюс-симптомами (в смысле продуктивности).

В этом разделении есть известная схематичность и во многих отношениях оно подлежит критике. Так, Д. Е. Мелехов считает, что разделение симптомов на процессуальные и дефектные искусственно, так как они имеют единый патогенез, а одни и те же симптомы могут быть проявлением и активного процесса, и постпроцессуального состояния. Все же для так называемых исходных состояний самым существенным является общее снижение активности биологической и социальной деятельности — с психологической точки зрения. В этом смысле Conrad (1958) говорит о «редукции энергетического потенциала», а Janzarik о «динамической опустошенности» (1959).

Шизофренический дефект личности, с нашей точки зрения, представляет собой очень хорошую модель, которую можно использовать для проверки эффективности новых лечебных методов в психиатрии, но вместе с тем, прослеживая изменение его симптоматики в динамике, можно сделать выводы также о проблеме процессуальных и дефектных симптомов шизофрении, об особенностях их стабильности или лабильности.

При изучении шизофренического дефекта снова ставится вопрос о расслоении шизофренического психоза, о том, что именно все еще остается процессуально-продуктивным и что в клинической картине является нехарактерной и неспецифичной недостаточностью личности. К ответу на этот вопрос мы приближаемся при помощи наблюдения и учета степени резистентности отдельных симптомов и синдромов при хронической форме шизофрении под влиянием соматотерапии.

Здесь следует иметь в виду еще одну предпосылку, а именно при так называемых исходных состояниях шизофрении активная терапия и особенно фармакотерапия оказываются эффективными лишь при плюс-симптомах. Симптоматика шизофренического дефекта не поддается воздействию, или, как подчеркивает Janzarik, нехарактерная и неспецифическая недостаточность не устраняется.

Итак, если проследить, как изменяются взгляды на объем и содержание шизофренического дефекта в различные периоды развития учения о шизофрении, видно, что они изменяются главным образом в связи с расширением терапевтических возможностей при этом психозе.

До применения соматической терапии шизофренический дефект рассматривался как состояние, включающее большое количество разнообразных симптомов, оказывающихся позднее не дефектными, а наоборот, весьма динамичными и в лечебном отношении преодолимыми.

После внедрения электрошоковой и инсулиновой терапии были собраны новые данные об объеме и содержании исходных состояний. Появилась возможность детальнее разграничить, какие именно симптомы и синдромы поддаются лечению. Изменились взгляды на ряд проявлений, которые ранее считались дефектными, но затем выяснилось, что это не соответствует действительности. Так, при хронических формах шизофрении было установлено, что разорванность мышления, галлюцинации и псевдогаллюцинации могут быть устранены применением электросудорожной терапии. Gerstacker доказал, что лечению поддаются такие симптомы, как чтение мыслей, кража мыслей, отсутствие мыслей. Стало ясно, что эти симптомы нельзя считать дефектными.

Еще большие изменения в понимании феноменологической характеристики понятия шизофренического дефекта наступили в эру фармакопсихиатрии. Большинство авторов заговорили об узости этого понятия (К. Киров).

Фармакотерапия оказалась эффективной в отношении таких симптомов, как разорванность мышления, включая шизофрению (Sperling, В. Н. Фаворина и др.), кататонические проявления, изменения поведения; все это показало, что данные симптомы тоже не следует считать дефект-симптомами.

Итак, исходя из терапевтического опыта и возможностей фармакотерапии, в настоящее время можно считать провизорно дефект-симптомами преимущественно апатию, безынициативность, вялый аутизм. Haase полагает, что к ним нужно отнести и некоторый парафренный бред и автоматизмы. А. В. Снежневский (1961) также подчеркивает, что патологические негативные симптомы шизофрении — так называемый шизофренический дефект — в известной степени корригируются психотропными средствами.

Мы повторяем, что независимо от различных фактических данных о степени и частоте изменений при шизофреническом дефекте это понятие несомненно значительно сужено. Нужно согласиться как с Müller, который отмечает, что вряд ли можно обособить симптомокомплексы, не поддающиеся излечению, за исключением «чистой опустошенности», так и с Conrad, выдвинувшим идею так называемого моносимптомного дефекта.

Теоретически следует обсудить вопрос, не подлежит ли изменению и еще большему сужению шизофренический дефект и не окажется ли, что в результате применения новой терапии симптомы, считающиеся дефектными, будут поддаваться лечению. Любой психиатр, который стоит на позиции терапевтического оптимизма, должен признать принципиальную возможность этого. А. К. Плавинский с соавторами придерживается мнения, что наиболее тяжелые признаки, которые считаются дефект-симптомами, в принципе обратимы. Об обратимости дефекта говорят клинические данные о восстановлении психической деятельности у больных шизофренией в премортальном периоде. Эти авторы предлагают заменить термины «дефект», «исходное состояние» более правильным понятием «шизофреническая дисфункция», которая может быть длительной или недлительной, обратимой или необратимой; в последнем случае целесообразнее пользоваться термином «затянувшаяся дисфункция».

Возникает вопрос, будет ли и впредь иметь место при шизофрении состояние, сходное с дефектом. В этом отношении представляет интерес высказывание Baeyer (1967). Он говорит, что нам удается лечить ряд дефектов и хронических состояний лекарствами, а при помощи социо- и психотерапии можно вернуть в семью и привлечь к труду многих хронически больных. Несмотря на это, часто остается «дефект», для объяснения которого до настоящего времени не создана удовлетворительная теория.

Разумеется, проблема шизофренического изменения личности сложна. С полным основанием Hackstein подчеркивает, что шизофренические дефектные состояния, как правило, не являются чисто эндогенными или «нозогенными», как это наблюдается при лечении дефекта после соматического заболевания. В возникновении дефектных состояний и их характере играет роль и ряд других факторов. Большое значение для исхода имеет мобилизация всех возможностей преморбидной личности. Роль активной психо- и социотерапии в этой стадии заболевания особенно важна.

Новой проблемой является развитие шизофренического дефекта под воздействием фармакотерапии — так называемый фармакогенный дефект, наслаивающийся на шизофреническую исходную симптоматику. Необходимы, следовательно, новые лечебные средства, которые, устраняя психотические проявления, не будут отражаться на психических и соматических сторонах личности и не будут ограничивать своеобразным образом ее деятельность.

О НЕКОТОРЫХ ПОНЯТИЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая психофармакология ввела ряд понятий и терминов, которыми она стремится внести бóльшую ясность и точность при анализе терапевтических данных и теоретических обобщений. Некоторые из этих понятий, такие, как прицельные симптомы, терапевтическая широта, спектр действия, нейролептическая мощность и нейролептический порог, рассматриваются в соответствующих разделах книги.

Здесь мы коротко остановимся на других теоретических положениях и понятиях, имеющих существенное значение для понимания ряда сторон действия психофармакологических средств как на здоровых, так и на психически больных людей.

Хотя многие из рассматриваемых проблем в некотором отношении спорны, их постановка могла бы обогатить теоретическую подготовку психиатров по ряду вопросов клинической психофармакологии.

Собственно психическое действие и клинический эффект

Оба эти понятия, имеющие важное значение для объяснения лечебных механизмов соматических методов и степени их эффективности, — предложены Baeyer (1951) и первоначально относились лишь к классическим биологическим методам (инсулиновые комы и электрошок). После введения психотропных веществ Baeyer (1959) перенес их в теорию и практику современной фармакотерапии.

Под собственно психическим действием[1] Baeyer и бóльшая часть немецких психиатров понимают непосредственное и неспецифическое действие соматических лечебных методов на психические процессы независимо от того, есть заболевания или нет, т. е. их собственно психическое действие наблюдается и у вполне здоровых людей.

По существу психическое действие сводится к тому, что оно вызывает обратимую дискретную энцефалопатию, которая в клиническом аспекте является более или менее оформленным неспецифическим органическим психосиндромом по Bleuler, т. е. на фоне слегка измененного сознания, а иногда и без нарушения его, а также памяти и мышления развиваются состояния, характеризующиеся апатией, бедностью действий, заторможенной аффективностью, а иногда наступает расторможенность с дисфорическими и эйфорическими колебаниями. Такой психосиндром возникает и под действием нейролептиков.

Baeyer также подчеркивает, что в отличие от собственно действия шоковых методов, которые находятся в прямой зависимости от конституциональных особенностей и исходного психического уровня обследуемых, собственно действие психотропных препаратов является сравнительно постоянной величиной. Однако оно может обнаруживать индивидуальные вариации. Hippius отмечает, что у разных лиц при приеме одного и того же медикамента собственно действие может оказаться различным. В этом отношении также представляют интерес исследования Ziolko, показавшие что собственно психическое действие препарата зависит от структуры личности, ее биографических данных, психического состояния и т. д.

[1] Обозначается также как собственно психотропное действие. — *Прим. ред.*

Под клиническим эффектом соматических методов, включая психотропные вещества, следует понимать действие их на психически больных.

Данные наблюдений при лечении психофармакологическими средствами показывают, что эти вещества имеют терапевтический эффект лишь при психотических состояниях, тогда как у здоровых людей они вызывают неспецифические изменения токсического характера. Baeyer подчеркивает, что отождествлять собственно действие психофармакологических средств и их клинический эффект — ошибка. Так, например, нельзя влиянием нейролептиков поколебать личное убеждение, в то время как определенные формы бреда можно устранить; этими медикаментами нельзя ослабить нормальную фантазию, но мир галлюцинаций можно разрушить. Имипрамин не может сделать нормального человека более веселым, тогда как тот же медикамент устраняет депрессию. Hippius подчеркивает, что имипрамин на здоровых людей действует преимущественно «дисфоризирующе».

В этом отношении на психотропные средства распространяются некоторые основные фармакологические правила, относящиеся к другим медикаментам. Так, данный антибиотик эффективен лишь по отношению к определенным патогенным возбудителям. Наперстянка и строфантин оказывают лечебное действие лишь на больное сердце, инсулин же «помогает» лишь при диабете.

Какие факторы участвуют в развитии клинического эффекта психофармакологических средств?

Клинический эффект зависит от вида синдрома, исходного состояния организма, его вегетативной реактивности, от преобладания процессов возбуждения или торможения, аффективной настроенности и психических комплексов больной личности. Очень характерен в этом отношении пример, приведенный Haase: если исходный уровень, на который действует нейролептик, нормален, обследуемый почувствует психомоторную заторможенность. Если же он до этого был напряжен или же у него наблюдались кататонические явления, нейролептическое действие *не вызовет затормаживания, обследуемый не испытывает подавленности*, наоборот, эффект проявится субъективно и объективно активацией и нормализацией психики.

Следует отметить, что как собственно действие, так и клинический эффект психофармакологических средств в большой степени зависят и от величины дозы медикамента. В связи с этим роль данного фактора еще больше расширяет и усложняет проблему содержания обоих механизмов и взаимодействия между ними.

Взаимоотношение между собственно психическим действием и клиническим эффектом препаратов также представляет интерес. Нужно подчеркнуть, что обычно нет параллелизма между обоими видами воздействия, значит, собственно действие психофармакологических средств, установленное на здоровых людях, не дает аналогичного эффекта у психически больных. Следует признать, что собственно действие — это лишь одна сторона медикаментозного механизма при психозах. Petrilowitsch справедливо отмечает, что особенности переживаний, вызываемых имипрамином у здоровых людей, отличаются от его тимолептического эффекта и изменений в психическом тонусе и настроении.

Однако есть исследования (Schmitt), показывающие, что если медикамент применяется прицельно, т. е. при наличии синдрома, характерного для психоза и в то же время соответствующего собственно действию

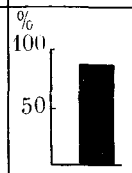
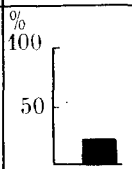
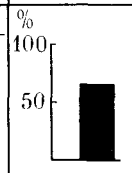
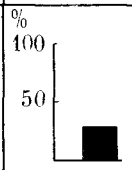
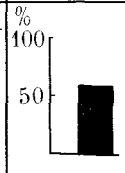
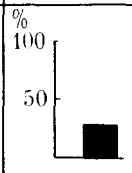
Препарат	Собственно психотропные действия на здоровых людей	Терапевтические показания согласно психопатологического синдрома	Лечебный эффект	
			При целенаправленном применении	При безвыборочном (слепом) применении
Имипрамин	Усиление побуждений, повышение активности, улучшение настроения	Витальная тоска, начальная заторможенность, депрессивное настроение		
Хлорперфеназ	Выраженное угнетение побуждений, подавление активности седативное действие, выравнивание настроения	Психомоторное беспокойство состояние возбуждения ажитация состояние напряженности		
Хлорпромазин	Выраженное угнетение побуждений, торможение моторики, понижение жизненного тонуса ослабление аффективной реактивности	Двигательное возбуждение, состояние напряженности, выраженная психотическая продукция		

Рис. 21. Объяснение в тексте.

медикамента, результаты намного лучше, чем когда этот медикамент применяется нецеленаправленно (рис. 21).

Теоретически клинический эффект осуществляется двумя путями: 1) медикамент или вызываемая им реакция действует прямо на неизвестный «соматоз» психотического процесса; 2) собственно действие медикамента противопоставляется антагонистически (подобно реакции антиген — антитело) психотической симптоматике. В первом случае можно говорить о каузальном, а во втором — о симптоматическом лечении. Нужно признать, что при всех биологических лечебных методах, включая и психофармакологию, границы между каузальным и симптоматическим воздействием не уточнены и не известны.

В клиническом эффекте может участвовать и третий элемент — реакция личности на измененный эмоциональный фон, ослабление галлюцинаций, исчезновение синдрома внешнего воздействия и т. п.

Психотропное и антипсихотическое действие

В нашем изложении не раз употреблялось понятие «психотропное» и «антипсихотическое» действие.

Психотропное действие — понятие более широкое. Оно включает все возможные и наблюдающиеся изменения в психической жизни здорового и больного человека под влиянием химических веществ. К ним относится и психодизлептическое действие, и «транквилизирующее» при невротических состояниях, а также лечебное влияние на психозы, т. е. антипсихотический эффект.

Антипсихотическое действие в узком смысле слова трудно поддается определению; еще труднее (в настоящее время почти невозможно) выяснить его фармакодинамическую биологическую и психопатологическую сущность.

Качественное глубокое различие между невротическим и психическим изучено и исчерпывающе описано классиками психиатрии преимущественно на основе клинических наблюдений. Опыт применения психофармакологических средств не только не поколебал эту основную концепцию в учении о психических заболеваниях, но подтвердил ее. Во многих местах данного труда было показано, что медикаменты, действующие эффективно на психозы (нейролептики и антидепрессанты), лишены эффекта при неврозах; наоборот, медикаменты, оказывающие терапевтическое воздействие на неврозы (так называемые транквилизаторы), не обладают свойством купировать психотические состояния.

К чему, однако, сводится антипсихотическое действие? Какие элементы из клинической картины психоза временно отступают или исчезают под влиянием психофармакологических средств. В выяснении этого принципиального вопроса могут помочь представленные ранее табл. 12 и 13 (стр. 114 и 121). В них наглядно и убедительно показано, что лучше поддаются лечебному воздействию психотические симптомы эмоционального и аффективного характера или же «привнесенные», проистекающие непосредственно из болезненно расторможенной аффективности. Напомним о таких симптомах, как психотическое возбуждение, агрессивность, страх, раздражительность, спутанность сознания, двигательная буря, бредообразование, а также галлюцинации, поскольку в них содержится аффективный компонент. Наоборот, симптомы, близкие к эмоционально-волевому обеднению (ослабление побуждений, снижение интеллекта) практически резистентны к психофармакотерапии. Ясно, что чем больше аффективно насыщена симптоматика психотического приступа, тем легче она поддается лечебному вмешательству. Чем сильнее эмоциональная реактивность больного психозом, подчеркивает Kühne, тем благоприятнее оказываются возможности воздействия на бредовую настроенность, в то же время аффективное уплощение ставит под вопрос положительность лечебного воздействия. Впрочем, этот терапевтический принцип имеет значение и для других методов лечения. Границы антипсихотического действия хорошо обрисованы Kielholz, который подчеркивает, что медикаменты действуют тем лучше, чем сильнее «наплывающий» страх, более генерализована агрессия, беднее содержание депрессии. Наоборот, чем конкретнее страх, более целенаправлена агрессия и отчетливее отграничены по содержанию депрессивные картины, тем ниже эффективность лечения. Действие психофармакологических средств, по Janz, затрагивает лишь «элементарно-душевные» стороны личности или так называемую витальную сферу, т. е. структуры, приближающиеся к биологическому субстрату психоза. Наоборот, чем больше участие личностного, «персонального», как это бывает при систематизированном бреде паранойяльного типа, тем бесполезнее и менее действенными оказываются как психотропные средства, так и любая другая соматотерапия. Точно так же «переход к самостоятельности» депрессивного бреда при исчезновении изменения в настроении оказывается терапевтически недоступным (Petrilowitsch, 1957).

Sattes считает, что аффективность — по существу единственный симптом, поддающийся лечебному воздействию; при потере ее отсутствует субстрат, на который медикаментозная терапия распространяет свое действие. Т. Я. Хвиливицкий отмечает, что «именно аффективная основа синдрома является наиболее доступной целью для лечебного

воздействия современных психотропных средств, непосредственно влияющих на регулирующие эмоциональность области мозга».

Janz поясняет, что, непосредственно или специфическим путем воздействуя на шизофренический или депрессивный бред, можно устранить лишь его «витальную основу». Психотропные средства действуют первично на умственный компонент болезненного переживания, а не на эмоциональный, определяющий его «тональность».

К этим суждениям и выводам можно добавить еще и то, что именно психозы, в клинической картине которых преобладает массивная аффективная симптоматика (циклофрения, ремиттирующий тип течения шизофрении), не только поддаются терапевтическому воздействию, но обнаруживают и склонность к спонтанному улучшению. Следовательно, можно допустить, что успеху лечения способствует прежде всего уже существующая готовность к хорошей или полной ремиссии, а сам аффективный компонент психоза — необходимое предварительное условие для лечебной или спонтанной обратимости.

Таким образом, подлинная природа антипсихотического действия направляется почти исключительно на болезненно измененную эмоциональность преимущественно психотического характера. Психотропные медикаменты по существу эмоциотропны. Они действуют на глубокие биологические субстраты болезни, а не на специфически человеческое, вовлеченное в психоз и обесформленное им. Медикаменты эти действуют также на продуктивные, позитивные симптомы. Там, где возникли негативные, ослабленные симптомы (поскольку это понятие в психиатрии оправдано), психофармакологические средства и вообще соматотерапия почти не оказывают действия. Иначе говоря, для эффективности психотропной терапии требуется определенный рецептор организма. Рецептор этот — эмоция, или, точнее, ее субстрат. По определению Freyhan, единственным прицельным симптомом для нейролептиков и антидепрессантов является психотически измененная аффективность. Haase также видит антипсихотический эффект в понижении психически-энергетического уровня, в котором основной комплекс — снижение аффективной напряженности.

Непосредственное и отдаленное действие

Понятия эти предложены также Baeyer (1963). Под непосредственным, или ближайшим, действием нужно понимать благоприятное влияние медикамента в процессе его употребления больным. Действие это характеризуется тем, что после прекращения приема лекарства патологический синдром тотчас дает о себе знать. При отдаленном действии достигнутое улучшение продолжается и после отмены медикамента. Здесь особый лечебный эффект выражается в том, что процессу самовосстановления способствуют медикаменты. Поэтому можно говорить об отделенноопосредственном эффекте.

Непосредственное действие — это симптоматическое действие: оно вызывает временную остановку психотического процесса посредством «психоограничивающей вуали». Различают также прямое и косвенное влияние на шизофренический процесс. При косвенном влиянии медикаментозно обусловленное затихание психотических явлений как бы служит основой для переориентировки личности, восстановления ее здоровья и укрепления связей с внешним миром.

Общее успокаивающее и специфически-упорядочивающее действие

Этими понятиями определяются два противоположных пути действия психофармакологических средств. Общее успокаивающее действие почти идентично основному нейролептическому затормаживанию, когда воздействие на психоз, т. е. клинический эффект, наступает как непосредственное продолжение собственно действия медикамента. Эмоциональное возбуждение устраняется, нейролепсия выступает на передний план, поведение нормализуется, появляется известная критичность. В этом общем успокоении очень мало специфического, затормаживается почти все остро продуктивное. Так, называемое специфически-упорядочивающее действие — явление совершенно противоположное, оно направлено преимущественно против конкретных симптомов в рамках бредово-галлюцинаторных психозов, протекающих по параноидному типу, относительно стабилизированных, со слабой тенденцией к ремиссии, без бурного бредообразования, страха, спутанности сознания, забытья, внезапной смены и несоответственности аффектов. Здесь затормаживающее действие не обязательно. У наблюдателя остается впечатление «прямого» воздействия медикамента на психотическую продукцию. В качестве примера, помимо параноидных картин, можно привести и некоторые упорные хронические неврозы навязчивых состояний, когда, несмотря на отсутствие замаскированной депрессии, антидепрессанты и слабые нейролептики почти полностью вытесняют навязчивости. В качестве третьего примера специфически-упорядочивающего действия Baeyer приводит лечебный эффект имипрамина для улучшения настроения, снятия заторможенности и ускорения процесса мышления, которые наступают постепенно без должного перехода через специфическую фазу целостного нейролептического затормаживания. Специфическое здесь, подчеркивает Bayer (1963) — воздействие на меланхолическую подавленность. Имипрамин в самом деле не оказывает положительного действия на другие меланхолические симптомы, такие, как ажитированность, страх, враждебность.

ЛИТЕРАТУРА

Авруцкий Г. А. В кн.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлина, Г. К. Тарасова и Г. Я. Авруцкий, М., 1962, 86—101.

Дицова А. Неврол., психиатр. и неврохирург. София, 1964, 3, 6, 390—400.

Егоров В. А. В кн.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлин, Г. К. Тарасова и Г. Я. Авруцкий. М., 1962, 101—109.

Жислин О. Г. Очерки клинической психиатрии. М., Изд-во Медицина, 1965.

Киров К. Неврол. и психиатр. — Съвр., мед., 1963, 2, 1, 32—36.

Левит В. Г. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1960, 60, 5, 602—611.

Морозова Т. Н. Влияние аминазина на динамику депрессивно-параноидной формы шизофрении. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1961, 61, 4, 589—593.

Наджаров Р. А., Морозова Т. Н., Смулевич А. Б. В кн.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлин, Г. К. Тарасов и Г. Я. Авруцкий. М., 1962, 53—62.

Невзорова Т. А. Клинические закономерности шизофрении в процессе лечения психотропными препаратами. М., Медгиз, 1963.

Плавинский А. К., Цепохо Л. А., Антропцева Л. А., Гончар А. М. В сб.: Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Москва, 1—7 июля 1963 г. Т. 3. Шизофрения. В. 1. М., 1965, 224—228.

Снежневский А. В. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1960, 60, 1, 91—108.

Снежневский А. В. В кн.: XV Сессия АМН. Тезисы докладов. М., 1961, 46—48.

Снежневский А. В. В кн.: Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении (Научные труды Ин-та суд. психиатр. им. Сербского). Ред. Г. В. Морозов. М., 1961, 5—28.

Столяров Г. В. В сб.: Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Москва, 1—7 июля 1963 г. Т. 3. Шизофрения. В. 1. М., 1965, 292—296.
Ступоченко М. В. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1959, 59, 12, 1489—1490.
Темков Ив. Въглеокисна интоксикация на нервната система. София, Изд-во «Мед. и физкулт», 1962.
Темков Ив. Електрошокът при лечението на депрессивните състояния. Съво. мед., 1966, 17, 4, 343—345.
Темков Ив. Някои аспекти на диспансерния метод при шизофрения. Доклад в Дрезден, 1967, 28—30/IX.
Темков Ив., Бояджиева М. Клинични изследования на влиянието на ЛСД-25 при здрави доброволци, невротични и шизофренно болни. Научна сессия ВМИ. София, април 1963.
Темков Ив., Бояджиева М. Съвр, мед., 1964, 15, 9, 28—34.
Темков Ив., Бояджиева М., Жабленски А. Един. ЛСД-25 тест като диагностично помощно средство за отграничаване на шизофреноподобни психози от шизофрения. Доклад на Когреса на немските психиатри. Дрезден, котомври, 1963.
Узунов Г. В сб.: Актуальные проблемы психиатрии. М., 1959, 121—130.
Фаворина В. Н. В сб.: Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Москва, 1—7 июля 1963 г. Т. 3. Шизофрения. В. 1. М., 1965, 224—228.
Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Ред. И. П. Лапин и Т. Я. Хвиливицкий (Труды Ленинградск. научн.-исслед. ин-та им. Бехтерева, т. 34). Л., Изд-во «Медицина», 1966, 179—238.
Штернберг Э. Я. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1961, 61, 9, 1407—1421.
Штернберг Э. Я. В сб.: Вопросы психофармакологии. Ред. Л. Л. Рохлин, Г. К. Тарасова и Г. Я. Авруцкий, М., 1962, 25—35.

Abramson H. A. The use of LSD in psychotherapy. Josish Macy, Jr. Foundation. New York, 1959.
Arnold O. H. Das ärztl. Gespäch., 1966, 2, 21.
Ayd F. J. jr. J.A.M.A., 1961, 175, 12, 1054—1060.
Baeyer W. v. Die moderne psychiatrische Schockbehandlung. Stuttgart, Thieme, 1951.
Baeyer W. v. Nervenarzt, 1959, 30, 1, 1—5.
Baeyer W. v. In: Antropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmako-Psychiatrie. Hrsg. J. D. Achelis, H. v. Ditfurth. Stuttgart, Thieme, 1963, 100—112.
Baeyer W. v. In: Problematik, Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. F. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 170—172.
Becker A. Wien. Z. Nervenheilk., 1949, 2, 402.
Beringer K. Meskalinrausch. Seine Geschichte und Erscheinungsweise. Berlin, Springer, 1927.
Bohaček N. In: Neuropsychopharmacology. V. 3. Ed. P. B. Bradley. Amsterdam, Elsevier, 1964, 382—385.
Bohaček N. In: Neuropsychopharmacology. V. 4. Ed. D. Bente, P. B. Bradley. Amsterdam, Elsevier, 1965, 175—178.
Bueno J. R., Himwich H. E. Int. J. Neurol., 1968, 6, 1, 77—93.
Condrau G. Acta psychiat. neurol. (Kbh.), 1949, 24, 9.
Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Stuttgart, Thieme, 1958.
Conrad K. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. V. Gruhle. Bd. II. Berlin, Spinger, 1960, 369—436.
Denber H. C. Dis. nerv. Syst., 1957, 18, 7 (II), 76—79.
Delay J., Pichot P., Lemperiere T., Baylle R. In: Symposium Int. sull'Haloperidol e Triperidol. Milano, 1963, 305—319.
Fischer R., Agnew N. Naturwissenschaften, 1954, 41, 18, 431—432.
Foederking W. J. Nerv. ment. Dis., 1955, 121, 3, 262—266.
Gerstacker W. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1949, 182, 1/2, 32—50.
Haase H.-J. Forschr. Neurol. Psychiat., 1961, 29, 5, 245—269.
Haase H.-J. In: Neurolepsie und Schizophrenie. Hrsg. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1962, 41.
Haase H.-J. Neuroleptika, Tranquiliser und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Dässeldorf, Janssen, 1966.
Hackstein F. G. In: Problematik, Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. F. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 337—344.
Heath R. G. In: Problemetik, Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. F. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 80—98.
Heath R. G., Marteus S., Leach B. E., Cohen M., Angel Ch. Am. J. Psychiat., 1957, 114, 1, 14—24.
Helmchen H., Hippius H. Nervenarzt, 1967, 38, 10, 455—458.
Hippius H. In: Neurolepsie und Schizophrenie. Hrsg. H. Kranz, M. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1962, 42.
Hippius H., Selbach H. Med. exp. (Basel), 1961, 5, 3/5, 298—305.
Hoffer A. J. nerv. ment. Dis., 1959, 128, 1, 18—35.
Hoffer A., Smythies J. J. ment. Sci., 1954, 100, 29.
Hofmann A. Svensk kemisk Tidskr., 1960, 72, 12.
Hoheisel H. P. Nervenarzt, 1966, 37, 6, 259—263.
Huber G. In: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Hrsgs. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1967, 78—89.
Huxley F. R. S., Mayr E., Osmond H., Hoffer A. Nature (Lond.), 1964, 204, 4955, 220—221.
Itil T., Fink M. Arzneimitt.-Forsch., 1966, 16, 2a, 237—239.
Jacob H. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1964, 32, 4, 188—194.
Janz H.-W. Psyche und Pharmakon. Göttingen, Hogrefe, 1963.
Janzarik W. Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen. Berlin, Springer, 1959.
Janzarik W. In: Neurolepsie und Schizophrenie. Hrsgs. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1962, 46—47.
Kielholz P. (Hrsg.). Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Bern, Huber, 1965.
Kraepelin E. Psychiatrie. Bd. III. Klinische Psychiatrie. T. 2. Leipzig, Barth, 1913.
Kühne G. E. Ther. hungar., 1966, 14, 4, 149—155.
Lange J. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1922, 80, 12, 200—239 (zit. nach Zbl. ges. Neurol. Psychiat., 1923, 32, 5, 325).
Lauber H. Nervenarzt, 1964, 35, 11, 488—491.
Leuner H. Die experimentelle Psychose. Berlin, Springer, 1962.
Leuner H. Arzneimitt. Forsch., 1966, 16, 2a, 253—255.
Leuner H. Nervenarzt, 1968, 39, 8, 356—360.
Mayer-Gros W. In: Handbuch der Geisteskrankheiten. Hrsg. O. Bumke. Bd. 9. Spez. Teil 5. Die Schizophrenie. Berlin, Springer, 1932, 293—578.
Meyer J. E., Simon G., Stille D. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1964, 206, 2, 165—179.
Müller M. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle. Bd. 2. Berlin, Springer, 1963, 27—72.
Osmond H., Smythies J. R. Schizophrenia. J. ment. Sci., 1952, 98, 411, 309—315.
Petrilowitsch N. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Hrsgs. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1964, 12.
Petrilowitsch N. Med. Welt, 1967, 10, 548—550.
Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. 2. Aufl. Basel, Karger, 1968.
Rothlin E. J. Pharm. Pharmacol., 1957, 9, 9, 569—587.
Roubicek J. Vesmir Praha, 1956, 35, 291.
Sandison R. A. J. ment. Sci., 1954, 100, 508.
Sandison R. A., Whitelaw J. D. A. J. ment. Sci., 1957, 103, 431, 332—343.
Sattes H. In: Neurolepsie und Schizophrenie. Hrsg. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1962, 58—63.
Schmitt W. Discussionsbemerkungen. Ibidem, 142—143.
Schmitt W. In: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Hrsgs. H. Kranz, K. Heinrich. Stuttgart, Thieme, 1967, 68—77.
Simonson M. J. Neuropsychiat., 1964, 5, 6, 259—265.
Sperling E. Nervenarzt, 1960, 31, 3, 97—101.
Stafford-Clark D. In: Richter D. Schizophrenie. Stuttgart, 1957.
Stoll W. A. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1947, 60, 279.
Turns D., Denber H. C. B. Arzneimitt.-Forsch., 1966, 16, 2a, 251—253.
Volmat R. In: Europ. Soc. for the study of drug toxicity. Paris, 2—4 Febr. 1967.
Votava Z., Podvalova I., Vojtechovsky M. Arzneimitt.-Forsch., 1966, 16, 2a, 220—222.
Weitbrecht H. J. Studie zur Psychopathologie krampfbehandelter Psychosen. Stuttgart, Thieme, 1949.
Weitbrecht H. J. Med. Klin., 1962, 57, 3, 81—84.
Wieck H. H. Med. exp. (Basel), 1960, 2, 2/4, 106—110.
Wieser St. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1955, 23, 2, 94—124.
Wooley D. W., Shaw E. Proc. nat. Acad. Sci., 1954, 40, 228.
Ziolko H. U. Arzneimitt.-Forsch., 249—251, 16, 2a.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И НЕКОТОРЫЕ СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИАТРИИ

Клиническая психофармакология явилась не только шагом вперед в лечении психически больных, как это уже отмечалось неоднократно в данной работе, но, будучи своеобразным экспериментом, психофармакология создала благоприятные предпосылки для разрешения ряда вопросов патогенеза, патофизиологии и клиники психозов.

Вместе с тем фармакотерапия поставила перед психиатрией и новые проблемы социального и организационного характера, представляющие интерес как для клиницистов-психиатров, так и для организаторов здравоохранения в области психиатрии. Здесь мы остановимся лишь на некоторых вопросах, связанных с клинической психофармакологией.

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ИЗМЕНЕНИИ ОБЛИКА И СТРУКТУРЫ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНИЦ

История психиатрии говорит о том, что представление о сущности психических заболеваний и терапевтические возможности на данном этапе ее развития оказали существенное влияние на организацию психиатрической помощи, на характер и структуру психиатрических учреждений.

Психиатрические больницы, как и вся система психиатрической помощи, получили большой стимул к гуманизации лечебного процесса и терапевтическому оптимизму после введения трудовой терапии в прошлом веке и особенно позднее в связи с расширением и разнообразием ее форм: активирующая терапия, психотерапия, ресоциализация. Новые методы лечения обусловили ряд новых форм больничного строительства, организации и режима.

Второй важный этап, который способствовал решительным успехам в психиатрической терапии, связан с внедрением соматических методов лечения (инсулин, электрошок). Большая эффективность этих методов, повышение активной роли врача наряду с расширением трудотерапии и психотерапии создали атмосферу терапевтического оптимизма и радикально изменили облик психиатрических учреждений, приблизив их к больницам соматического типа. Несмотря на бесспорные успехи в организации психиатрических больниц, сохранился ряд негативно действующих факторов, которые явились серьезным препятствием к полноценному переустройству отделений больницы сообразно требованиям гуманного отношения к больным.

Главной помехой в организации подлинно лечебно-охранительного режима и полноценного проведения лечебного процесса являлось все еще значительное количество беспокойных и агрессивных больных, в отношении которых оказались недостаточно действенными классические соматические методы лечения. Кроме того, большое число больных хронической формой шизофрении ввиду их апатико-абулического состояния и неправильного поведения создавали неблагоприятный фон для установления спокойной обстановки и должной организации внутреннего распорядка.

Внедрение современной психофармакотерапии, прежде всего применение нейролептиков, открыло новую страницу в психиатрии: быстро и резко изменились облик и структура психиатрических больниц в направлении гуманизации лечебного процесса и более эффективной реабилитации психически больных.

Внутрибольничная атмосфера

Всего лишь за несколько лет психиатрические больницы стали действительно спокойными учреждениями с нормальным внутренним распорядком и уютом, что сблизило их с другими лечебными учреждениями больничного типа. Беспокойные больные — большая редкость и то лишь на короткое время, так как психотропные средства быстро купируют психомоторное возбуждение всякого вида. Это относится к больным с агрессивным поведением, из-за которых теперь нет необходимости принимать специальные меры для повышения бдительности обслуживающего персонала и ограничения свободы больных. Под влиянием психофармакологических средств больные быстрее освобождаются от своих психотических переживаний и включаются в реальную жизнь, устанавливают более близкий контакт с персоналом отделения и остальными больными. Склонные к замкнутости и враждебности больные шизофренией становятся более доступными к эмоциональному и рациональному контакту с врачом и остальным медицинским персоналом. Вместо изолированного существования, как на необитаемом острове, больные чаще включаются в коллектив. Это обстоятельство — лишь одна из ведущих предпосылок для проведения групповой психотерапии. Создание в отделении духа коллективизма открывает также возможности для установления так называемого самоуправления больных. Эти чрезвычайные и важные меры ресоциализации психически больных вызывают у них чувство доверия, ответственности, повышают инициативу, что имеет решающее значение для подготовки больных к вступлению в жизнь вне стен больницы.

Относительное уменьшение или замена шоковых методов терапии устраняют у многих больных поводы, вызывающие тревогу и напряжение. Каждый психиатр знает, какое волнение, какая суета и тревога наступают в психиатрических отделениях в дни, когда проводится электросудорожная терапия; больные сопротивляются, плачут или упрашивают медицинский персонал не подвергать их этой процедуре. Такой страх, переходящий у отдельных больных в панику, вызывается либо рассказами о мнимах опасностях, связанных с этим лечением, либо отсутствием дискретности и такта при его проведении, что позволяет больным самим наблюдать, хотя бы частично, это действительно тягостное зрелище.

Атмосфера современной психиатрической больницы смягчается, становится духовно теплее в силу значительно большего контакта больных с внешним миром. В настоящее время допускается больше посетителей в часы свиданий. Все чаще близкие неожиданно для себя видят своих больных спокойными и относящимися с доверием к ним и к вра-

чам. Более частые встречи с родными осуществляются теперь повсюду в форме отпуска больных домой на несколько дней; при этом больной продолжает принимать назначенные ему лекарства.

Структура и организация

Изменение всего облика психически больного с первых дней лечения отражается на структуре и организации работы в психиатрических больницах.

Железные решетки на окнах стали анахронизмом. Мечта о полной свободе для больных и система открытых дверей в настоящее время повсеместно воплотились в жизнь. Одновременно со свободным режимом созданы условия для трудовой терапии, художественной и спортивной самодеятельности, развлечений и отдыха. Создание таких условий — важная задача современной психиатрии, прилагающей большие усилия для организации красивых парков, спортивных площадок, мастерских и т. п.

Новая атмосфера и новый принцип организации психиатрических больниц определяют и новые методы работы. Для лечения больных и ухода за ними нужны не физическая сила санитаров, чтобы утихомирить беспокойного больного или другие технические манипуляции, а внимательное и тактичное отношение, доступное лишь хорошо подготовленным преимущественно средне-медицинским кадрам.

С полным основанием Э. А. Бабаян и З. Н. Серебрякова говорят о переходе к двухступенчатому обслуживанию душевнобольных, что требует подготовки психиатрических медицинских сестер. Новые условия требуют также большего числа психотерапевтов и хорошо подготовленных специалистов для различных форм трудовой терапии.

Преобладание спокойных больных, более быстрое снятие у них напряженности и бреда поставили перед современной психиатрией вопрос о режиме дня и особенно об использовании больными свободного времени. Не без основания голландский психиатр de Smet подчеркивает, что отдых и заполнение свободного времени — один из наиболее важных принципов реабилитации хронических психически больных. Нередко мы узнаем из бесед с больными, а также из их писем, что самое мучительное в режиме психиатрических больниц — скука, отсутствие условий для развлечения и отдыха. Скука — едва ли не самая порочная сторона режима психиатрических больниц. Поэтому в новых благоприятных условиях больные должны проводить свободное время в хорошо организованных клубах, участвуя в групповых играх и занятиях (шахматы, биллиард), экскурсиях, спорте. Не всегда целесообразно в течение всего времени проводить с больным специализированную психотерапию, но не менее опасно заставлять больного скучать. Мы согласны с Panse, который в главе «Перспективы психиатрической больницы» своего объемистого труда об организации психиатрической помощи подчеркивает, что ни в одной из лечебниц больные не должны испытывать скуку, быть лишены положительных эмоций, свободы движений и деятельности. Однако нередко случается, что врач и остальной персонал, удовлетворенные хорошим терапевтическим эффектом психофармакологических средств, отдаляются от больного, не выполняют своих самых важных функций — поддерживания контакта с больными и внимательного наблюдения за их лечением в целом.

Состав больных

Нельзя не отметить, что благодаря психофармакотерапии произошли серьезные изменения в составе больных по нозологическим единицам. Уменьшилось число госпитализируемых больных с эндогенными психозами, увеличилось количество больных с реактивными состояниями, наркоманиями, психосоматическими заболеваниями. В Базельской психиатрической клинике (согласно данным Kielholz) в 1962 г. по диагнозам больные распределялись следующим образом: шизофрения — 25,5%, так называемые анормальные реакции — 28,6%, различные наркомании — 21,1%. Haase сообщает о значительном снижении процента больных шизофренией в психиатрических больницах в одной из областей Западной Германии: с 47% в 1960 г. до 36,6% в 1963 г. В нашей стране эта тенденция также имеет место, но не в столь выраженной форме. Больных наркоманией у нас меньше.

Другая интересная особенность в отношении состава психически больных в современной психиатрической больнице — более частая повторная госпитализация больных с эндогенными психозами и их быстрая выписка (Panse, Haase, Christe). Очень важно иметь в виду следующее. Независимо от учащения повторной госпитализации больных шизофренией и циклофренией в связи с укорочением срока лечения и увеличения количества выписавшихся больных, в прошлом находившихся по 5—10 лет непрерывно в больнице, процент больных шизофренией, например, как уже упоминалось, ниже, чем в предпсихофармакологический период.

На практике это означает, что в настоящее время психически больные и особенно больные шизофренией пребывают дольше вне больницы, чем в 1952 г. Так, Kielholz сообщает, что средний срок пребывания больных в психиатрической больнице в г. Базеле составлял в 1940 г. 180 дней, а в 1960 г. — 95 дней.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ЗАДАЧИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Выше сообщалось, что после внедрения психофармакотерапии в психиатрических стационарах наступил ряд существенных изменений в соотношении отдельных психических заболеваний. Значительно изменился как в количественном, так и в качественном отношении и состав негоспитализированных больных, находящихся вне больниц, преимущественно в семейной среде. Ясно, что эти больные нуждаются в соответствующей заботе, так как психическое состояние большинства из них требует специальных мер, а другой части больных, несмотря на хорошую ремиссию, рекомендуется прежде всего трудо- и социотерапия.

Считаем необходимым подчеркнуть факторы, обусловливающие изменение состава больных в семейной и общественной среде.

1. Под влиянием психофармакологических средств у многих хронически больных, которые в прошлом почти всю жизнь находились в закрытых психиатрических учреждениях, наступило такое улучшение психического состояния, что стало возможным их выписать и вернуть на более или менее длительный срок в семейную среду.

2. У больных шизофренией, как и при других психотических состояниях, обнаруживающих склонность к рецидивам, под влиянием психофармакологических средств быстрее наступает улучшение, поэтому они раньше выписываются из больницы.

3. Больные с обострением психоза в очень тяжелой форме, но дающие более короткие и более слабые рецидивы, в связи с реальной возможностью купировать психотическое состояние амбулаторно также остаются в домашней обстановке.

Острые заболевания по самым различным причинам благодаря психофармакотерапии лечат амбулаторно.

Эти факты показывают, что новый вид терапии увеличивает число психически больных, которые находятся вне больницы и, следовательно, становятся объектом внебольничной психиатрической помощи.

Ясно, что на данном этапе развития психиатрической помощи независимо от больших успехов психофармакотерапии лечебная помощь не только не уменьшается, но увеличивается по объему и улучшается качественно. Фармакотерапия действительно быстрее купирует психотические приступы и освобождает больных от психотической продукции: однако это не меняет тенденции этих приступов к развитию хронической стадии, хотя последняя наступает значительно позднее и чаще наблюдается ремиттирующее течение, если это относится к шизофрении. Поэтому на протяжении указанного периода, как подчеркивает Е. Д. Красик (1967), следует продолжать наблюдение за лечением этих больных.

В этом смысле особенно интересны сравнительные данные Mayer и сотр. о шизофрении за периоды до 1930 г., от 1930 до 1950 г. (так называемый период электрошока и инсулина) и после 1950 г. (эра психофармакотерапии). Данные показывают, что в действительности процесс заболевания за эти три периода имеет одинаковую тенденцию, но в эру нейролептической терапии наблюдаются более частые ремиссии, более короткое пребывание в больнице и бо́льшие возможности для реабилитации и ресоциализации.

Каковы основные задачи внебольничной психиатрической помощи в настоящее время и в будущем.

1. Внебольничная психиатрическая помощь после выписки больных заключается в обеспечении наиболее эффективной ресоциализации их. Хотя современные больницы проводят ряд мероприятий по реадаптации и ресоциализации, прежде всего больных шизофренией, при возвращении их в домашние условия и при попытке включиться в жизнь, эти больные встречаются со значительными трудностями. Поэтому нужно обеспечить так называемую ступенчатообразную выписку и возвращение в социальную среду. Этой цели служат дневные и ночные стационары, которые позволяют больным, находясь дома, быть под компетентным наблюдением и пользоваться лечением: психотерапией, фармакотерапией, трудотерапией и т. д.

Как известно, первый дневной стационар был создан в СССР в 1933 г. и лишь в 1946 г. аналогичное учреждение возникло в Канаде (М. М. Кабанов и сотр.).

2. На следующем по своему значению месте — ряд новых форм трудотерапии и ресоциализации, проводимые индивидуально или коллективно. Для этой цели создаются вспомогательные мастерские, обеспечиваются рабочие места на фабриках, заводах (так называемая индустриальная терапия), в сельском хозяйстве. Практикуется надомная работа, которая требует, однако, регулярного контроля.

Внебольничная психиатрическая помощь предполагает и более широкие социальные мероприятия: опека, социальная помощь, бесплатное лечение (поддерживающая терапия).

Формы психиатрической помощи постоянно расширяются и совершенствуются. Заслуживает внимания ряд уже широко распространенных систем: так называемый Worthing Experiment (Carse и сотр.), Amsterdam Plan (Querido). Известны рекомендации, цель которых лечение психически больных в домашней обстановке для использования фактора социального воздействия, например предложение М. А. Мазура и А. А. Фоминой о «стационаре на дому», так называемой «больнице без коек» (Е. Д. Красик, 1963). Имеются и другие формы психиатрической помощи на дому.

Созданные в некоторых странах (Голландия и др.) так называемые защищенные предприятия, в которых работают хронические больные, очень интересны, так как расширяют возможности врача проводить лечение в условиях, близких к реальной жизни.

В нашей системе психиатрической помощи руководство внебольничной психиатрической помощью берут на себя диспансеры. Вся эта сложная и благородная работа может, однако, осуществляться, если, кроме врачей, в ней примут участие и другие высококвалифицированные специалисты: психологи, трудотерапевты, психотерапевты, работники социального обеспечения. Для осуществления этих задач необходимо участие общества, которому следует прививать любовь и уважение к психически больным. Этот вопрос не нашел удовлетворительного решения до сих пор.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Современная психофармакотерапия, изменяя облик психиатрических учреждений и расширяя возможности психиатрической терапии, многое сделала для изменения общественного мнения в отношении вопросов теории и практики психиатрии. Нельзя забывать, что переболевшие и продолжающие лечиться — это равноправные граждане, люди, которые могут выздороветь и снова включиться в жизнь. Однако мы все еще не можем утверждать, что с гуманной и морально-этической точки зрения общественное сознание изменилось настолько, что можно не беспокоиться о судьбе психически больных в условиях социальной среды. Остановимся на некоторых сторонах этой интересной проблемы.

Фармакотерапия и личность психически больного

Темп и динамика психотропной терапии с психологической точки зрения при лечении психофармакологическими средствами позволяют говорить не только о психотической симптоматике, но и о проявлениях здоровой личности.

В сравнении с другими методами лечения психофармакотерапия дает больному больше возможностей гораздо раньше раскрыть преморбидные черты своей личности и психогенно реагировать на окружающую среду. Так, классические соматические методы в наиболее активном периоде лечения проводились на фоне измененного сознания больного (или нарушений памяти), а в интервалах больные находились в состоянии сильного напряжения, беспокойства и страха, вызывающих у многих отрицательное отношение к терапии. При современной фармакотерапии больные пребывают в ясном сознании, что позволяет им принимать активное участие в лечебном процессе.

Для фармакотерапии характерно следующее: более быстрое устранение бреда или его «завуалирование», снижение аффективного напряжения независимо от характера психоза. Это усиливает чувство доверия к врачу и близким, создает контакт между больным и врачом, что обусловливает большую податливость пациента к словесному воздействию. Гораздо раньше появляются элементы критичности, а также чувство благодарности за оказанную помощь и готовность подвергнуться новым методам лечения или повторной госпитализации.

Наряду с этим фармакотерапия не только приводит к своеобразному патоморфозу клинической картины психозов, но и фармакогенным воздействием вызывает изменения в психической жизни, придающие характерный облик личности и ее реакциям. Разнообразные изменения в настроении, психической активности и т. п. (если они не станут глубокими) вместе с соматическими изменениями и рядом других неврологических симптомов создают картину своеобразных изменений личности — так называемый фармакогенный дефект. Разумеется, чаще всего

это наблюдается при длительном употреблении нейролептиков. Не менее интересны и личностные особенности, проявляющиеся в период ремиссий при маниакально-депрессивном психозе преимущественно в отношении безынициативности и так называемой жизненной стабильности.

Фармакотерапия, психически больной и семейная среда

Важным звеном, которое активно участвует в сложном процессе терапии и ресоциализации психически больных, является семейная среда. Здесь также под влиянием фармакотерапии возникли интересные перемены. Психически больной, в сравнении с прошлым, теперь стал более желанным в домашней среде, мы бы сказали более любимым человеком, боязнь за него и страх перед ним значительно уменьшились. Это прежде всего обусловливается существенными изменениями в его поведении и возросшей возможностью участия его в семейных делах. Однако, как отмечает Schindler, необходимо немало поработать, чтобы подготовить семью не только к тому, чтобы принять больного, но чтобы она наиболее разумно содействовала его психической стабилизации. Очень интересны исследования Kurosawa, показывающие, что степень реабилитации тем выше, чем больше семья охраняет больного от отрицательных воздействий и позволяет играть в семейном быту активную роль. Richter также говорит, что поддерживающая терапия больных шизофренией дает лучший эффект, если больного окружает семейная или общественная среда.

Фармакотерапия, психически больной и общество

В начале этой главы мы отметили, что под влиянием современных методов лечения и особенно психофармакотерапии отношение к психически больным значительно изменилось. Но это лишь хорошее начало, которое оставляет много желать. Недостаточно, чтобы общество лишь выделяло средства, важнее, чтобы оно гуманно относилось к психически больным, уже излечившимся от психоза. Многолетний клинический и организационный опыт в области психиатрии позволяет утверждать, что к психически больным, даже выздоровевшим, сохранилось предубеждение, их пребывание в трудовом коллективе считается нежелательным. Нередко отдельные руководители отказывают им в работе или чинят препятствия, едва узнав, что данный работник перенес психическое заболевание. Имеет место неправильное поведение со стороны рабочего коллектива, иногда в адрес этих людей отпускаются насмешки.

Психофармакотерапией многое сделано, но этого недостаточно. Необходимо большая разъяснительная работа. Прав Goldberg, который говорит, что на пути реабилитации лиц с психическими недугами стоит гораздо больше препятствий, чем при так называемой первичной инвалидности, обусловленной самой болезнью. Так называемая вторичная инвалидность—отягощающая больного интерпретация им его собственной болезни и особенно неблагоприятное отношение к нему близких, сослуживцев или лечащего персонала.

Успехи фармакотерапии, связанная с нею психо- и социальная терапия являются благоприятными предпосылками для воспитания у общества духа терпимости и хорошего отношения к больным. Общество должно относиться к этим больным гуманно, но без жалости. Насмешки и подшучивание, как и необоснованный страх перед ними, должны смениться дружеским вниманием и заботой о судьбе больных. К сожалению до настоящего времени можно слышать высказывания и оценки, даже высокообразованных людей, о том, что душевнобольной не «перспективная» личность, что из него не получится толка и т. п. Baeyer справедливо отмечает, что, помимо технических, организационных и финансовых трудностей, развитие современной социальной психиатрии все еще встречает большую внутреннюю сдержанность к этой группе больных.

Проблема фармакотерапии — психически больной и общество — показывает в новом свете и некоторые судебно-психиатрические вопросы и оценки.

При профилактике социально опасных проявлений душевнобольных на этом этапе следует принимать во внимание возрастающее криминологическое значение несовершенных нейролептических ремиссий. П. Дончев и М. Пенева отметили нарастающую криминогенность поздних дефектных стадий в течении шизофрении. В отличие от практики прошлого большинство преступлений совершается хроническими душевнобольными. П. Дончев обращает внимание и на то, что мотивы правонарушений очень отдаляются от известных психопатологических механизмов и приближаются к нормальным психологически понятным причинам преступности, что в ряде случаев создает затруднения в определении вменяемости.

В этом плане важно в период принудительного лечения определять степень ремиссии после интервала от 1 до 3 месяцев, когда не применяются психофармакологические препараты.

Психофармакология и трудовая деятельность

Огромное распространение психофармакологических препаратов в качестве лечебных средств не только в психиатрии, но и в других областях медицины, как и все возрастающее употребление их все большим числом людей (очень часто без назначения врача) с целью «успокоить нервы», «улучшить сон», «снять усталость», быстро «повысить работоспособность», вызывает известную тревогу и требует обсуждения ряда важных медицинских и социальных проблем. В беспорядочном употреблении этих средств вредную роль играет тенденциозная пропаганда фармацевтических фирм, которые нередко рекламируют психофармакологические средства, преимущественно транквилизаторы, как «таблетки счастья» или как препараты, «устраняющие печали», и т. д. Что касается так называемых психостимуляторов, при помощи которых кое-кто стремится повысить работоспособность, следует иметь в виду, что искусственное повышение физических и психических сил личности влечет за собой серьезные последствия для психического здоровья.

Психофармакологическое воздействие и вождение транспорта

Этот вопрос в настоящее время в нашей стране, возможно, не столь актуален, как в ряде западных стран, но быстрое развитие автомобильного транспорта, в котором участвует все большее число людей, обязывает нас остановиться на этих проблемах, которые, помимо медико-психологических аспектов, могут иметь в определенных случаях и судебно-медицинское значение.

Как известно, в настоящее время из-за серьезных нарушений, вызываемых алкоголем в психической деятельности человека, наиболее опасным видом интоксикации для работников транспорта считается алкогольная. По данным Всемирной организации здравоохранения, 30—

35% несчастных случаев — результат работы водителей в нетрезвом состоянии. Возникает вопрос: не таят ли в себе подобную опасность и психотропные медикаменты, также изменяющие психические и нервные функции, учитывая их широкое употребление?

Изучение действия различных видов психофармакологических препаратов на больных и здоровых людей, как и сопутствующих явлений со стороны соматической и психической сферы, доказывает, что употребление этих препаратов в условиях вождения транспорта опасно по следующим причинам.

1. Возникают изменения в нервных и психических функциях — нарушения аккомодации и адаптации глаза к темноте (действие нейролептиков и тимолептиков); нарушается координация движений вследствие появления экстрапирамидных симптомов (действие нейролептиков); снижается мышечный тонус (действие транквилизаторов, обладающих миорелаксирующими свойствами).

2. Наступают изменения в высшей нервной деятельности, из которых наиболее опасным является быстро возникающий тяжелый коллапс.

3. Возникают выраженные седативно-гипнотические и снотворные эффекты, появляются усталость, сонливость, безразличие, ослабление внимания, замедленность всех психических процессов (при употреблении больших доз разных видов психотропных средств).

4. Психофармакологические средства усиливают алкогольную интоксикацию, потенцируют действие так называемых классических седативных средств.

Следует иметь в виду, что все психотропные препараты особенно опасны в начале лечебного курса, главным образом в связи с возникновением более бурных вегетативных реакций. При адаптации вегетативной нервной системы эти явления уменьшаются. В первые дни психотропного лечения, особенно при назначении высоких доз медикаментов, больных надо предупреждать о существующей опасности, вследствие чего им запрещается выполнять работу, связанную с вождением транспорта.

Для большей наглядности мы приводим данные, касающиеся рассматриваемого вопроса, о каждой группе препаратов (согласно указаниям Kielholz и Pöldinger).

Нейролептики. Необходимо знать, что слабые нейролептики более опасны, так как они обладают выраженным затормаживающим эффектом и облегчают засыпание. Нужно учитывать, что они чаще способствуют возникновению коллаптоидных состояний. Мощные нейролептики, которым свойствен антипсихотический эффект, легкое снотворное и анестезирующее действие, как будто менее опасны, но при их употреблении нельзя недооценивать возможность появления гиперкинезов. Dorsch и Hebenstreit на основе своих исследований установили, что действие флуфеназина отрицательно сказывается при вождении автомобиля.

Антидепрессанты. Если у депрессивных больных препараты эти проявляют тимолептический эффект, то у здоровых людей они вызывают выраженную усталость и сонливость. Антидепрессанты опасны и ввиду их затормаживающего действия; кроме того, они вызывают нарушения аккомодации, коллаптоидные и пределириозные состояния и т. п. До настоящего времени мало известно о потенцирующем влиянии антидепрессантов на алкоголь, но Theobald и Stenger установили на опыте, что имипрамин потенцирует его действие.

Транквилизаторы. Они обладают расслабляющим и успокаивающим действием, что вызывает усталость, дремоту, тошноту, вялость, головокружение и т. п. Как подчеркивает Lawes, главная опасность заключается в возникновении выраженной слабости, безразличия и снижения внимания. Порог эмоциональной возбудимости повышается, а мышление и скорость реакции замедляются.

В частности, хроническое злоупотребление мепробаматом вызывает сонливость, затуманенное сознание, эйфорию, головокружение, парадоксальную реакцию возбуждения. Абстинентные явления после прекращения приема мепробамата становятся дополнительным фактором, обусловливающим непригодность данного лица к вождению. Интерневронные блокаторы, особенно у пожилых людей, оказывают непосредственное влияние на двигательные функции, ослабляют и замедляют волевые и рефлекторные движения.

Психостимуляторы. Они косвенно влияют на способности водителя, так как возникшее утомление не осознается им с достаточной ясностью. Эйфорическое настроение мешает внимательному вождению и соблюдению правил. Истощение процессов возбуждения может привести к сну или коллапсу. При сверхдозировке возникает состояние напряженного беспокойства и расстройство координации.

Гипнотические и седативные средства могут оказаться вредными, если их принимают поздно ночью и действие этих препаратов продолжается в утренние часы. Пациенту рекомендуется провести сутки дома после того, как он был подвергнут кратковременному наркозу, особенно тиобарбитуровыми производными.

Анальгетики и опиаты не являются нейтральными, поэтому не рекомендуются к употреблению водителями; они вызывают явления интоксикации, абстиненцию и снижение личности. Антигистаминные и антиаллергические медикаменты также представляют опасность, поскольку они вызывают сонливость. Часто они комбинируются с гипнотическими средствами или скополамином.

В настоящее время ряд антиэметических препаратов используется для предотвращения кинетозов (морская, воздушная и дорожная болезнь); прием этих препаратов водителем делает его непригодным к работе в течение 6—18 часов.

Нужно соблюдать осторожность при назначении этих медикаментов персоналу, обслуживающему самолеты и корабли. Необходимо помнить, что антигипертензивные средства из группы резерпина также представляют опасность в этом отношении ввиду их свойства вызывать готовность организма к коллаптоидным состояниям.

На основе изучения действия психотропных медикаментов на психологические качества водителя транспорта Linke, Kielholz и Pöldinger рекомендуют следующее:

1. Избегать назначения медикаментов успокаивающего и снотворного действия в амбулаторных условиях; однако если это неизбежно, предпочтительнее пероральная форма приема. Повышать дозы нужно очень медленно. При парентеральном введении лекарства пациента следует считать абсолютно непригодным к вождению транспорта в течение нескольких часов.

2. Врач, назначающий психотропные медикаменты, должен осведомиться, не является ли пациент водителем транспорта, и посоветовать ему в период употребления этих лекарств выполнять работу, не связанную с вождением. Пациент также должен быть осведомлен о том, что одновременное употребление психофармакологических средств и алко-

голя может увеличить риск аварии при вождении. При назначении сильнодействующих психотропных препаратов желательно получить расписку у больного в том, что он предупрежден о последствиях. Это избавит врача от упреков и обвинений в случае катастрофы.

3. Предпочтительнее назначать нейролептики, обладающие слабым успокаивающим и снотворным действием: промазин, протипендил (доминал), тиоридазин (мелерил), перазин. Следует избегать назначения медикаментов, предрасполагающих к коллапсу, таких, как левомепромазин (нозинан).

4. При длительном употреблении психотропных медикаментов не разрешается вождение транспорта в течение первой недели курсового лечения.

5. Допустимость приема данного препарата водителем транспорта, как и опасность одновременного употребления этого лекарства и алкоголя, должны быть указаны в проспектах, прилагаемых фирмами-изготовителями.

Употребление водителями моторных транспортных средств алкоголя, как уже отмечалось, наиболее существенная и частая причина катастроф на транспорте [1].

Если принять во внимание широкое употребление алкоголя и исключительно частый прием различных аналгетиков, транквилизирующих, нейролептических и снотворных препаратов, становится ясным необходимость разъяснительной работы в этой области.

Показательны сведения Wagner, который на основе анкетных данных о пяти тысяч водителей моторных транспортных средств, установил, что 10—12% виновников катастроф перед рейсом принимали успокаивающие лекарства.

Психофармакологическое воздействие и другие виды трудовой деятельности

Несомненно, что большинство психофармакологических препаратов в средних лечебных дозах не оказывает вредного влияния на деятельность, которая требует концентрации внимания или быстрых точных движений: вождение транспорта, хирургические вмешательства и т. п.

Независимо от этого лица, получающие психотропные средства, особенно обладающие выраженным затормаживающим действием, в первые несколько дней лечения не должны заниматься усиленной умственной и физической работой. Кроме того, имея в виду и особенности собственного действия отдельных препаратов, необходимо принимать профилактические меры как против возможных побочных явлений, так и для сохранения работоспособности пациентов. Этот принцип важно соблюдать при амбулаторном лечении некоторых психических расстройств, когда больные продолжают работать, а также в отношении больных, находящихся в стационаре и занимающихся трудотерапией и другими видами реабилитационного лечения.

[1] По данным Й. Пейчева и С. Раданова (Резюме Второй Национальной конференции судебных медиков и криминалистов. София, 19—21/IX 1968, стр. 22—27), алкоголь явился причиной автомобильных происшествий в Болгарии за 1960—1967 гг. в 7—9,6% случаев (общее количество инцидентов — 48 106).

Очень интересные материалы приводит С. Раданов и Т. Шишков (там же, стр. 78—84). Установлено, что за 1958—1967 гг. при вскрытии 912 трупов лиц, умерших от транспортных травм, в 20,88% случаев обнаружен алкоголь (Кафедра судебной медицины ВМИ — София).

Привыкание к фармакологическим средствам и абстиненция

Наркоманическое привыкание к медикаменту представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Известно, что ряд медикаментов возбуждающего или успокаивающего (тормозящего) характера может у некоторых лиц вызывать так называемое состояние психической зависимости, выражающееся в непреодолимом влечении к приему препарата. Некоторые лекарственные препараты могут вызывать состояние физической зависимости, которая проявляется у больных в тяжелых нарушениях физических функций при лишении их этих средств или при введении специфических для этих препаратов противосредств. Необходимо признать, что психическая и физическая зависимость от какого бы то ни было медикамента является болезнью: наличие предрасполагающих психических или соматических факторов не имеет значения.

Все лекарственные средства, которые приводят к наркоманическому привыканию, как правило, относятся к психотропным. Даже анальгетики, обладающие узким спектром действия, снимая боли, изменяют психическое состояние страдающего болями, и в силу чего их можно считать психотропными медикаментами в широком смысле слова.

На основе клинического опыта мы располагаем достаточными данными, говорящими о наркоманическом привыкании к транквилизаторам, преимущественно к мепробамату, которое сопровождается толерантностью к медикаменту и непреодолимой тягой к его приему. Наконец, установлено, что после прекращения курса лечения нейролептиками, продолжающегося месяцами и годами, в отдельных случаях возникают абстинентные симптомы, проявляющиеся приливами, ознобом, потливостью, тахикардией, головокружением, головными болями, бессонницей, тошнотой, рвотой и коллаптоидными состояниями; реже наблюдаются тремор, ротовой и языкоглоточный синдромы. Нейролептический тип привыкания обнаруживает преимущественно состояние «соматической зависимости» от медикамента[1]. Транквилизаторы вызывают главным образом состояние «психической зависимости», которая выражается в непреодолимом влечении к приему препарата. При применении нейролептиков подобных состояний не возникает, обычно после прекращения их приема возобновляется симптоматика, которая имела место до начала приема медикамента. Табл. 16 наглядно показывает различие в абстинентных симптомах при прерывании продолжительных курсов лечения нейролептиками и транквилизаторами (по Battegay).

В тех случаях, когда усиливается или появляется экстрапирамидная симптоматика, следует заподозрить наличие предшествовавших органических поражений мозга пре-, пара- или постнатальной природы.

При применении антидепрессантов наркоманического привыкания не наблюдается. Однако возможны абстинентные явления, сходные с теми, которые вызывают нейролептики. Kuhn утверждает, что они наступают лишь тогда, когда лечение антидепрессантами продолжается и после исчезновения болезни. Имипрамин, принимаемый перорально, в таких случаях не оказывает положительного воздействия, но несколько

[1] Как уже отмечалось, в этих очень редких случаях речь скорее идет о так называемом синдроме отнятия, во многом связанном с вегетативной перестройкой после отмены длительно применявшегося нейролептика, чем о лекарственной зависимости. — *Прим. ред.*

Таблица 16

	Нейролептики	Транквилизаторы
Непреодолимая тяга	Нет	Есть
Толерантность	»	Может возникнуть
Абстинентные психозы	»	Возможны
Мышечные подергивания	»	Есть
Эпилептические проявления	»	Иногда бывают
Усиление или появление экстрапирамидных симптомов	Есть	Неизвестно

его инъекций (а также опипрамола или амитриптилина) восстанавливают первоначальную действенность пероральной терапии. Grahmann и Peters приводят случай, когда у больного туберкулезом, после прекращения лечения ИНХА, возник психоз с картиной рауш, дисфорией, гневной раздражительностью, возбуждением с вихрем идей.

Особый интерес представляет зависимость от психостимуляторов. Это относится преимущественно к амфетамину и аналогичным стимулирующим средствам. Препараты эти чаще употребляются молодежью с целью повышения работоспособности и бодрости, а также для сексуального возбуждения или в качестве допинга. Известны случаи, когда такое привыкание наступает вследствие употребления амфетамина или препаратов, подавляющих аппетит с целью похудания. Иногда употребление амфетамина приводит к галлюцинаторно-параноидным психозам. При этом виде злоупотребления не установлена физическая зависимость, которая может возникнуть тотчас по прекращении приема препарата. Однако из-за резко выраженной психической зависимости может развиться депрессия, иногда приводящая к самоубийству.

В последнее время внимание психиатрии привлечено к факту злоупотребления психотомиметиками, преимущественно ЛСД-25 и марихуаной (гашиш). Этот вид наркомании широко распространен в США и Великобритании. Характерно, что при злоупотреблении ЛСД-25 очень рано наступает психическая зависимость от препарата. Считается, что марихуана не вызывает абстинентных явлений и не приводит к длительным психическим нарушениям. Все же при хроническом употреблении этих препаратов может наступить потеря интереса к умственному и физическому труду, известное снижение личности и притупление чувства ответственности перед близкими и обществом.

Изучение явления привыкания к психофармакологическим средствам очень важно для практики, чтобы отдифференцировать ухудшение в состоянии больного, вызванное внезапным прекращением лечения, от рецидива психоза. Лечение подобных состояний проводится теми же методами, что и при остальных наркоманиях, и в первую очередь методами психотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

Бабаян Э. А., Серебрякова З. Н. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1964, 64, 1, 137—141.

Дончев П. В сб.: Първи конгрес на невролозите, психиатрите и неврохирурзите. България, София, 3—6 окт. 1967 (Резюмета). София, 1967, 73—74.

Дончев П., Пенева М. Там же, 22.

Зависимость от алкоголя и других наркотиков. Хроника ВОЗ, 1957, 21, 6, 215—222.

Кабанов М. М., Случевски Ф. И., Дедов В. Ф. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1965, 65, 8, 1266—1271.

Красик Е. Д. Там же, 1967, 67, 3, 146—151.

Красик Е. Д. В сб.: Труды IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1963, т. I, 583—585.

Мазур М. А., Фомина Т. А. Журн. им. С. С. Корсакова (Москва), 1962, 62, 4, 636—637.

Baeyer W. v. Soc. Psychiat. (Berl.), 1967, 1, 1, 2—6.

Battegay R. Nervenarzt, 1966, 37, 12, 552—556.

Carse J., Panton N. E., Watt A. Lancet, 1958, 1, 7010, 39—41.

Christe P. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 1960, 85, 1/2, 213—264.

Dorsch W., Hebenstreit B. Arzneimitt.-Forsch., 1962, 12, 11, 1074—1079.

Goldberg D. Soc. Psychiat. (Berl.), 1967, 2, 1, 1—13.

Grahmann A., Peters U. Arch. Psychoat. Nervenkr., 1962, 203, 2, 173—177.

Haase H.-J. Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Düsseldorf, Janssen, 1966.

Kielholz P. Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Bern, Huber, 1965.

Kielholz P., Pöldinger W. Schweiz. med. Wschr., 1967, 97, 1/2, 1—8, 49—54.

Kuhn R. Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 17, 590—601.

Kurosawa R. In: Problematik, Therapie und Renabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. F. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 193—199.

Lawes W. Münch. med. Wschr., 1959, 101, 35, 1427—1430.

Linke H. Dtsch. med. J., 1966, 17, 20, 591—597.

Mayer J., Simon G., Stille P. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1964, 206, 2, 165—179.

Panse Fr. Das psychiatrische Krankenhauswesen. Stuttgart, Thieme, 1964.

Pöldinger W. Praxis, 1964, 53, 27, 926—934.

Querido. In: Baars C. W. The Amsterdam plan. Ment. Hosp., 1959, 10, 18.

Richter H. E. Dtsch. med. J., 1961, 12, 16, 532—533.

Schindler R. In: Symposium Intern. sur la Psychotherapie de la schizophrenie. Lausanne, oct., 1956. Red. G. Benedetti et C. Müller (Rapports et discussion). Basel, Karger, 1957, 147—155.

Schindler R. In: Psychotherapie de la schizophrenie. 3e Symposium Intern. Lausanne, 23—26 avril 1964. Ed. C. Müller et G. Benedetti (Rapports). Basel, Karger, 1965, 131—142.

De Smet J. P. In: Problematik, Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen. Hrsg. Fr. Panse. Stuttgart, Enke, 1967, 362—367.

Theobald W., Stenger E. G. Arzneimitt.-Forsch., 1962, 12, 5, 531—533.

Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., изд-во «Медицина», 1964.

Лапин И. П., Хвиливицкий Т. Я. (ред.). Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний (Труды Ленинградск. научн.-исслед. ин-та им. Бехтерева, т. 34). Л., изд-во «Медицина», 1966.

Петков В., Овчаров Р., Станева Д., Цонев Ив. Проблеми на съвременната клинична фармакология. Ред. В. Петков. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1963.

Рохлин Л. Л. (ред.). Вопросы психофармакологии. М., 1962.

Столяров Г. В. Лекарственные психозы и психотомиметические средства. М., изд-во «Медицина», 1964.

Темков Ив. (ред.). Невролептиците в неврологията и психиатрията. София, изд-во «Мед. и физкулт.», 1961.

Arnold O. H. Die Therapie der Schizophrenie. Stuttgart, Hippokrates, 1963.

Bente D., Bradley P. B. (eds.). Neuropsychopharmacology. V. 4, Amsterdam, Elsevier, 1965.

Bradley P. B., Deniker P., Raduco-Thomas C. (eds.). Neuropsychopharmacology. V. 1. Amsterdam, Elsevier, 1958.

Bradley P. B., Flügel F., Hoch P. (eds.) Neuropsychopharmacology. V. 3. Amsterdam, Elsevier, 1964.

Brill H. (ed.). Neuropsychopharmacology. V. 5. Amsterdam, Elsevier, 1967.

Brücke P. Th. v., Hornykiewicz O. Pharmakologie der Psychopharmaka. Berlin, Springer, 1966.

Colloque internationale sur la chlorpromazine. Encephale, Numero special, 1956.

Cornu Fr. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle. Bd. I. T. 2. Berlin, Springer, 1963, 495—659.

Degkwitz R. Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik und Praxis. Stuttgart, Wiss. Verlag, 1967.

Delay J., Deniker P. Méthodes chimiotherapeutiques en psychiatrie. Paris, Masson, 1961.
Dreyer R. In: Psychiatrie der Gegenwart. Hrsg. H. W. Gruhle. Bd. II. Berlin, Springer, 1960, 780—868.
Garattini S., Dukes M. N. G. (eds.). Antidepressant drugs. Proc. Int. Symposium on Antidepressant Drugs, Milan, 1966. Amsterdam Exc. Med. Found., 1966 (In Congr. Ser., No. 122).
Garattini S., Ghetti V. (eds.). Psychotropiec drugs. Amsterdam, Elsevier, 1957.
Gordon M. (ed.). Psychopharmacological agents. V. 1. New York, Acad. press, 1964.
Gross H., Kaltenväck E. Psychopharmaka. 2. Aufl. Wien, Facultas, 1967.
Haase H.-J. Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Düsseldorf, Janssen, 1966.
Haase H.-J., Janssen P. The action of neuroleptic drugs. Amsterdam. North-Holland publ. comp., 1965.
Hippius H. Grundriss der psychiatrischen Pharmakotherapie. Leverkusen, Bayer.
Hoff H. (Hrsg.). Therapeutische Fortschritte in der Neurologie und psychiatrie. Wien. Urban a. Schwarzenberg., 1960.
Kalinowsky L. B., Hoch P. H. Somatic treatment in psychiatry-pharmakotherapy; convulsive, insulin, surgical, other methods. New York, Grune a. Stratton, 1961.
Kielholz P. (Hrsg.). Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Huber, 1965.
Kleinsorge H., Rösner K. (Hrsg.). Die Phenothiazin-Derivate in der Medizin-Klinik und Experiment. Jena, Fischer., 1958.
Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.). Neurolepsie und Schizophrenie Symposion in Bad Kreuznach. Stuttgart, Thieme, 1962.
Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.). Begleitwirkungen und Mißwerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Stuttgart, Thieme, 1964.
Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.). Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Symposion in Bad Kreuznach, 6—7 Mai 1966. Stuttgart, Thieme, 1967.
Kranz H., Petrilowitsch N. (Hrsg.). Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Basel, Karger, 1966.
Lippert H. Einfürhung in die Pharmakopsychologie. Bern. Huber, 1959.
Leuner H. Die experimentelle Psychose. Berlin, Springer, 1962.
Marks J., Pare C. M. B. (eds.). The scientific basis of drug the rapy in psychiatry. London, Pergamon press, 1965.
Paterson A. S. Electrical and drug treatment in psychiatry. Amsterdam, Elsevier, 1963.
Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie, 2. Aufl. Basel, Karger, 1968.
Pletscher A., Gey K. F., Zolber P. In: Progress in Drug Res. V. 2. Basel, Birkhüuser, 1960, 417—590.
Pöldinger W., Schmidlin P. Index psychopharmacorum. 2. Aufl. Bern, Huber, 1966.
Rinkel M. (ed.). Biological treatment of mental illness. New York, L. C. Page, 1966.
Rothlin E. (ed.). Neuropsychopharmacology. V. 2. Amsterdam, Elsevier, 1960.
Schenker E., Herbst H. In: Progress in Drug. Res. V. 5. Basel, Brikhäuser, 1963, 274—627.
Schmitt W. Psychiatrische Pharmakotherapie. Heidelberg, Hüttig, 1964.
Schorsch G. In: Psychiatrie der Gegenwart. Bd. II. Berlin, Springer, 1960, 646—777.
Wandrey D., Leutner V. Neuro-Psychopharmaca in Klinik und Praxis. Stuttgart, Schattauer, 1965.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ТАБЛИЦА ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Приведенная ниже таблица психофармакологических медикаментов построена сообразно нашей рабочей классификации. Мы постарались отвести в таблице место для всех медикаментов, известных до 1968 г. и имеющих большее или меньшее клиническое применение. В левой колонке таблицы дано родовое название медикамента, а непосредственно под ним — химическое. В средней колонке представлена химическая формула. В правой колонке таблицы перечислены торговые (фирменные) наименования, так как один и тот же препарат, как известно, имеет много наименований. Врач постепенно может запомнить родовые названия, что позволит ему правильно ориентироваться в многочисленных синонимах данного медикамента.

Рис. 22 служит синоптической схемой классификации психотропных веществ, которая поможет быстро найти нужный препарат.

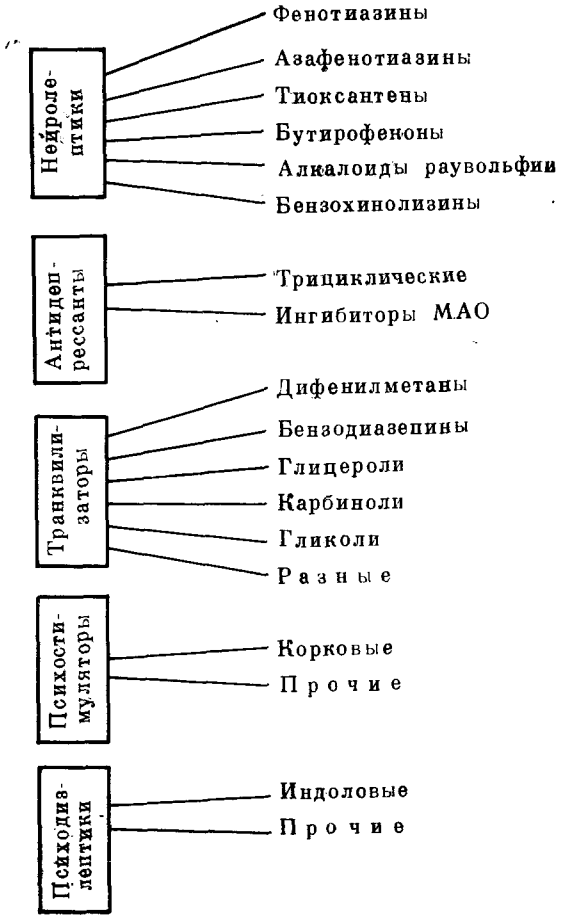


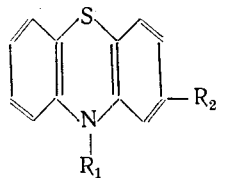
Рис. 22. Объяснение в тексте.

ТАБЛИЦА ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия

NEUROLEPTICA
ФЕНОТИАЗИНЫ

ОСНОВНОЕ КОЛЬЦО



Фенотиазины с алифатической боковой цепью

PROMAZINE
10-(γ-Dimethylamino-propyl)-phenothiazin

$R_1 — CH_2CH_2 — CH_2 — N(CH_3)_2$

Alofen	Neuroplegil	Propazine
Ampazine	Piarine	Protactil
Apacergil	Prazine	Protactyl
Centractyl	Proma	Pro-Tan
Eliranol	Promacina	Prozine
Esparin	Promantine	Sediston
Lemazina	Promanyl	Sinophenin
Lete	Promazionon	Sparine
Liranol	Promilene	Statazine
Neo-Hibernex	Promwill	Talofen
		Tomil
		Verophen

CHLORPROMAZINE
10-(γ-Dimethylamino-propyl)-2-chlor-phenothiazin

$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — N(CH_3)_2$
$R_2 — Cl$

Aminasin	Hibanil	Megaphen
Aminazin	Hibernal	Neuropromazin
Ampliactil	Hibernol	Novomazina
Ampliactyl	Klopromex	Opromazin
Amplictil	Klorpromazine	Phenathyl
Chlorazin	Klorpromex	Plegomazin
Chlorpromazine	Largactil	Prazil
Chloropromazina	Largactyl	Promactil
Contomin	Largaktil	Promazil
Fenactil	Largaktyl	Propaphenin
		Prozil
		Thorazene
		Thorazine
		Torazina
		Wintermin

TRIFLUPROMAZINE
(Fluopromazine)
10-(γ-Dimethylamino-propyl)-2-trifluormethyl-phenothiazin

$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — N(CH_3)_2$
$R_2 — CF_3$

Adazin
Esprivex
Fluomazina
Flumazin
Fluorofen
Nivoman
Psyquil
Siquil
Vespral
Vesprin
Vetame

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия

METHOPROMAZINE
2-Methoxyl-10-(γ-dimethylaminopropyl)-phenothiazin

$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — N(CH_3)_2$
$R_2 — OCH_3$

Methoxypromazine
Metoxipromazin
Mopazin
Neoproma
Tentone
Vetamozine
Vetomazin

ACETYLPROMAZINE
2-Acetyl-10-(γ-dimethylaminopropyl)-phenothiazin

$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — N(CH_3)_2$
$R_2 — CO — CH_3$

Acepromazina
Anatran
Anergan
Atravet
Lisergan
Notensil
Plégicil
Plegicin
Plegicyl

TRIMEPRAZIN
(Alimémazine, Methylpromazine) 10-(γ-Dimethylamino-β-methylpropyl)-phenothiazin

$R_1 — CH_2 — CH(CH_3) — CH_2 — N(CH_3)_2$

Panectyl
Repeltin
Temaril
Théralène
Vallergan

LEVOMEPROMAZINE (Methoxyphenothiazine) L-10-(γ-Dimethylamino-β-methylpropyl)-2-methoxyphenothiazin

$R_1 — CH_2 — CH(CH_3) — CH_2 — N(CH_3)_2$
$R_2 — OCH_3$

Minozinan
Neozine
Neurocil
Nozinan
Tisercin
Veractil

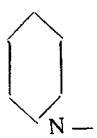
PROMETHAZINE
10-(β-Dimethylamino-propyl)-phenothiazin

$R_1 — CH_2 — CH(CH_3) — (NCH_3)_2$

	Fenazil	Pipolphen
	Fenergan	Proazaimine
	Hiberna	Proazamin
Allergan	Isophenergan	Procit
Antiallersin	Isopromethazine	Promazinamide
Atosil	Lercigan	Promezathine
Avomine	Lergigan	Protazine
Dimapp	Phargan	Prothazin
Diprazin	Phenergan	Pyrethia
Diprozin	Phensedyl	Tanidil
Fargan		Thiergan
		Vallergin

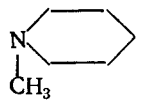
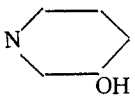
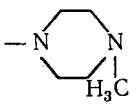
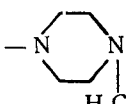
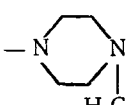
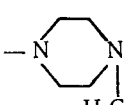
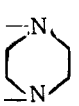
Фенотиазины с пиперидиновой боковой цепью

MEPAZINE
(Pecazine) 10-(N'-Methyl-3'-piperidylmethyl)-phenothiazin

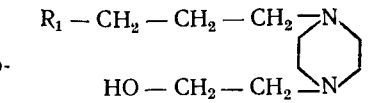
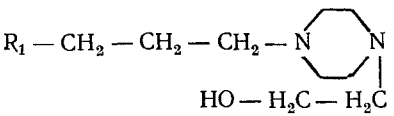
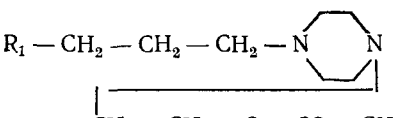
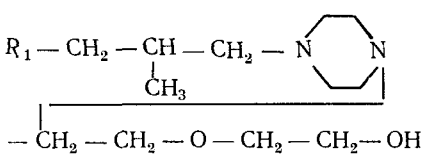
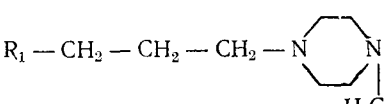
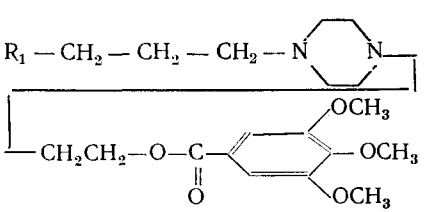
$R_1 — CH_2 —$  $N — CH_3$

Lacumin
Mepazin
Mepazine
MPMP
Nothiazine
Pacatal
Pacatol
Pactal
Papital
Paxital

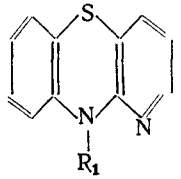
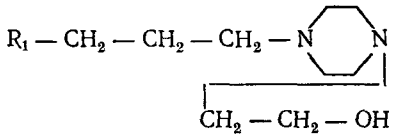
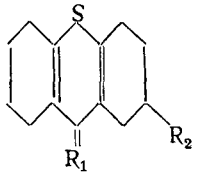
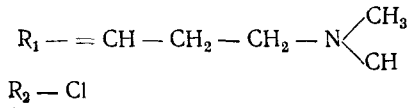
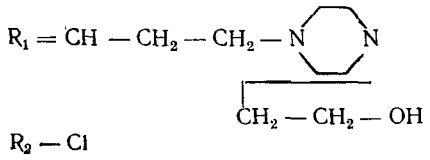
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
THIORIDAZINE 2-Methylmercapto-10-[β(N-methyl-2-piperidyl)-aethyl]-phenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — SCH_3$	Mallorol Malloryl Meleril Mellaril Melleretten Melleril
PROPERICIAZINE 10-[3-(4-Hydroxypiperidino)-propyl]-2-cyanophenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — CN$	Aolept Neuleptil
Фенотиазины с пиперазиновой боковой цепью		
PERAZINE 10-[γ-(N-Methylpiperazino)-propyl]-phenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$ 	Taxilan
PROCHLORPERAZINE (Chlorméprazine, Prochlorpémazine) 2-Chlor-10-[γ-(N-methylpiperazino)-propyl-phenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — Cl$ Capazine Chlormeprazine Compazine Dicopal Meterazine Nipodal	Niprodal Prochlorpremazina Procloropromazina Stementil Stemetil Tamatil Tementil Temetil
TRIFLUOPERAZINE (Trifluoroperazine) 10-[γ-(N-Methylpiperazino)-propyl]-2-trifluoromethylphenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — CF_3$	Eskazine Eskazinyl Jatroneural Stelazine Terfluzin Tranquis Triphthazin
THIOPROPERAZINE (Thioperazine) 10-[γ-(N-Methylpiperazino)-propyl]-phenothiazin-2-sulfonacid-dimethylamid	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — SO_2 — N(CH_3)_2$	Majeptil Vontil
PERPHENAZINE 10-[γ-(N-β-Hydroxyaeathyl-piperazino)-propyl]-2-chlorphenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — Cl$ Chlorpiprazin Chlorpiprozin Decentan Aetaperazine	Aethaperazine Fentazin Grenolon Perfanazin Perphenan Trilafon Trilifan

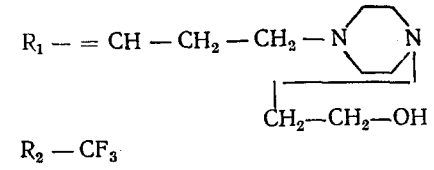
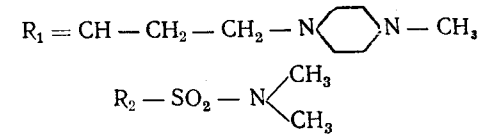
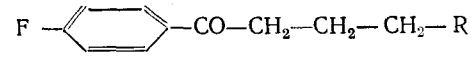
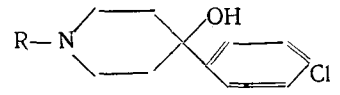
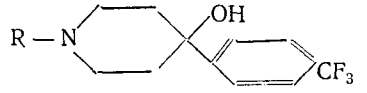
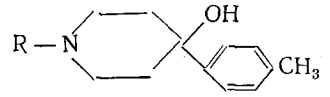
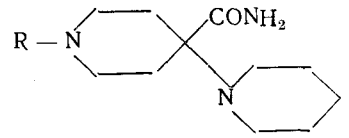
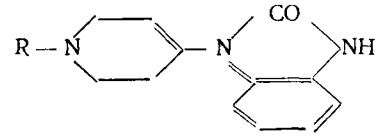
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
FLUPHENAZINE 10-[γ-(N-β-Hydroxyaethyl-piperazino)-propyl]-2-trifluormethylphenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — CF_3$ Anatensil Anatensol Antasol Flumazine Flufenazine Flumezin Lyogen Moditen	Omka Pacinol Permitil Prolixin Sevinal Sevinol Siqualin Siquolin Tensofin Trancin Vespazin
ACETOPHENAZINE 1-(2-Hydroxyaethyl)-4-[3-(2-acetyl-10-phenothiazinyl)-propyl]-piperazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — C(=O) — CH_3$	Phenthoxate Tindal
THIOPROPAZATE 10-[γ-(N-β-Acetoxyaethyl-piperazino)-propyl]-2-chlorphenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — Cl$	Artalan Dartal Dartalan Dartilan
DIXYRAZINE 1-[2-(2-Hydroxyaethoxy-aethyl]-4-[(2-methyl-3-phenothiazinyl-10)-propyl]-piperazin		Esucos
BUTYRYLPERAZINE 10-[3′-(1″-Methyl-4″-piperazinyl)-propyl]-2-(butyryl)-phenothiazin	$R_1 — CH_2 — CH_2 — CH_2 —$  $R_2 — CO — CH_2 — CH_2 — CH_3$	Megalectil Randolectil Tyrylen
METHOPHENAZINE N-(β-Hydroxyaethyl)-N′-[γ-(2-chloro-10-phenothiazinyl)-propyl]-piperazin-3,4,5-trimethoxybenzoat		Frenolon

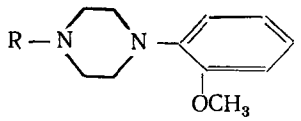
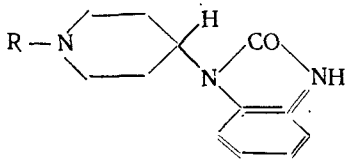
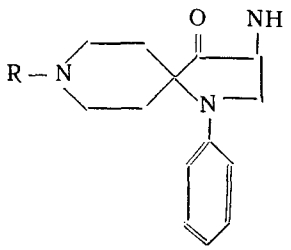
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
АЗОФЕНОТИАЗИНЫ		
ОСНОВНОЕ КОЛЬЦО		
PHOTHIPENDYL 10-(γ-Dimethylaminopropyl)-1-azaphenothiazin	$R_1 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$	Azacon Dominal Dominil Phrenotropin Timovan Tolnate Tumovan
OXYPENDYL 10-[3′-(1″-β-Hydroxyaethyl-4″-piperazinyl)-propyl]-thiophenyl-pyridylamin		Pervetral
ТИОКСАНТЕНЫ		
ОСНОВНОЕ КОЛЬЦО		
CHLORPROTHIXENE 2-Chlor-9-(γ-dimethylaminopropyliden)-thiaxanthen		Chlorprotixen Chlorprotixin Quinlan Tactaran Taractan Taractaran Tarasan Tarassan Truxal
CLOPENTHIXOL (Chlorperphenthixene) 2-Chlor-9-{3-[4-(2-hydroxyaethyl)-1-piperazinyl]-propyliden}-thiaxanten		Ciatyl Sordinol

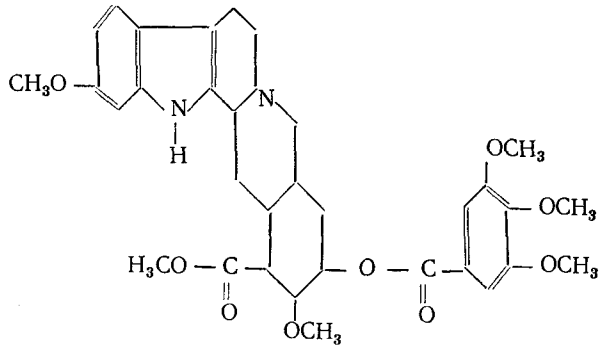
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
FLUPENTIXOL 2-Trifluormethyl-9-{3-4-(2-hydroxyaethyl)-1-piperazinyl]-propyliden} thiaxanthen		Fluanxol
THIOTIXENE 2-Dimethylsulfamyl-9-(4-methyl-1-piperazinyl)propyliden-thiaxanthen		Navane
БУТИРОФЕНОНЫ		
		
HALOPERIDOL 1-(3-p-Fluorbenzoyl-propyl)-4-p-chlorphenyl-4-hydroxypiperidin		Aldol Aloperidon Haldol Halopoidol Serenace Serenase Serenelfi
TRIPERIDOL (Trifluoperidol) 1-(3-p-Fluorbenzoyl-propyl)-4-m-trifluoromethylphenyl-4-hydroxypiperidin		Psicoperidol
METHYLPERIDOL (Moperone) 1-(3-p-Fluorbenzoyl-propyl)-4-p-methylphenyl-4-hydroxypiperidin		Luvatren
FLUOROPIPAMIDE (Fluorobutyrophenon) 1-(3-p-Fluorbenzoyl-propyl)-4-piperidino-4-carbamido-piperidin		Dipiperon Piperonyl
DROPERIDOL 1-[3′-(4-Fluorbenzoyl)-propyl]-4-(2′-oxo-1′benzimidazolinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin		Dehydrobenzperidol Inapsin

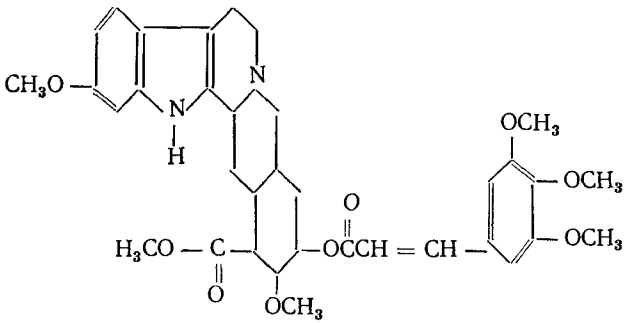
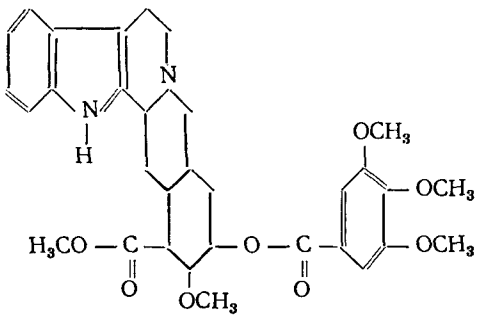
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
HALOANISON 4′-[4-(o-Anisyl)-1-piperazinyl]-4′-fluor-butyrophenon		Fluanisone Sedalande
BENZPERIDOL 1-{1-[3-(p-Fluorbenzoyl)-propyl)-4-piperidyl}-2-benzimidazolinon		Frenactyl
SPIROPERIDOL 8-3-(4-fluorobenzoyl)-propyl[-1-oxo-4-phenyl-2,4,8-triaza-spiro]-4,5-decane		Spiroperidol

АЛКАЛОИДЫ РАУВОЛЬФИИ

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
RESERPINE 3,4,5-Trimethoxybenzoyl-methylreserpat		Alserin Anquil Apoplon Ascoserpina Banasil Bioserpine Crystoserpin Cystoserpine Elserpine Eskaserp Eskaserpe Helfoserpin Interpina Key-Serpine Lemiserp Neo-Antitensol Purserpin Quiescin Raucap Raudixoid Raugal Raulen Rauloydin Raupoid Raurine Rausan Rau-Sed Rausedyl Rauserpol Rausingle Rautrin Rauvilid Rauwilid Rauwipur Rauwoleaf Resercen

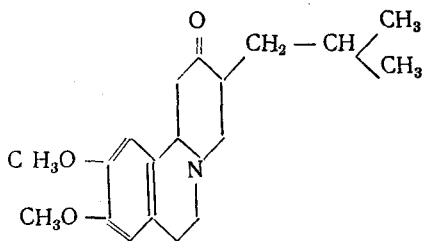
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
		Reserlor Reserp Reserpamed Reserpene Reserpex Reserpil Reserpin Reserpina Reserpinum Reserpoid Reserpur Resine Resperin Restran Rezerpin Riserpa Rivasin Roxel Roxinoid Sandril Sandron Sedaraupin Sedaraupina Serfin Seripur Serolfia Serpalan Serpaneurona Serpanray Serpasil Serpasol Serpate Serpazil Serpedin Serpen Serpena Serpentil Serpentin Serpentina Serpicon Serpil Serpiloid Serpine Serpivate Serpoid Sertabs Sertina Temposerpine Unilord Vio-Serpine
RESCINAMINE 3,4,5-Trimethoxycinnamoyl-methyl-reserpat		Anaprel Moderil Raupyrol Raurescin Rescaloid Rescamin Rescidan Rescisan Reserpinine Resipal Tenamine
DESERPIDINE 11-Desmethoxyreserpin		Canescine Desmethoxyreserpine Harmonyl Raunorine Recanescine

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия

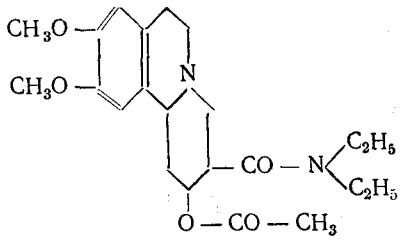
БЕНЗОХИНОЛИЗИНЫ

TETRABENAZINE
3-Isobutyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo(a)chinolizin-2-on



Nitoman

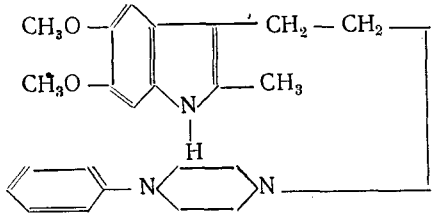
BENZQUINAMID
2-Acetoxy-N,N-diaethyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9-10-dimethoxy-2H-benzo(a)chinolizin-3-carboxamid



Quantril

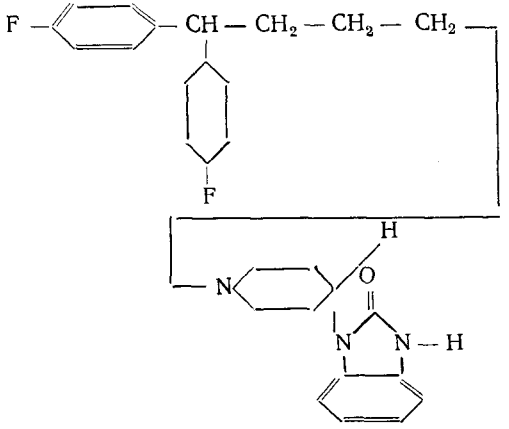
ДРУГИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

OXYPERTINE
1-[2-(5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-ethyl]-4-phenylpiperazine



Forit
Integrin
Opertil

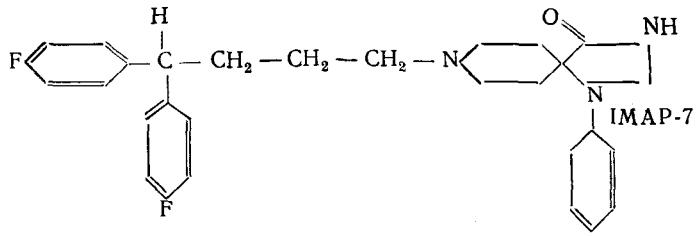
PIMOZIDE
1-{1-[4,4-bis(p-fluorophenyl)butyl]-4-piperidyl}2-benzimidazolinone



ORAP-24

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия

FLUSPIRILENE [1,2]
8-(4,4-bis-(p-fluorophenyl)-Butyl]-1-phenyl-1,3,8-triazaspirol[4,5]-decan-4-on



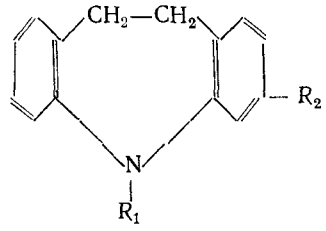
IMAP-7

ANTIDEPRESSIVA
ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

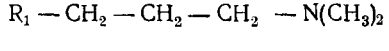
Дибензазепины

Иминодибензилы

ОСНОВНОЕ КОЛЬЦО

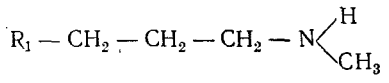


IMIPRAMIN
5-(γ-Dimethylamino-propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz-(b,f)-azepin



Deprinol
Imizin
Irmin
Melipramin
Promiben
Psychoforin
Surplix
Tofranil

DESIPRAMIN
(Norimipramin)
5-(γ-Dimethylamino-propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz-(b,f)-azepin)

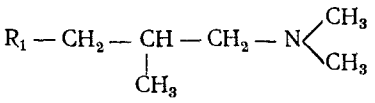
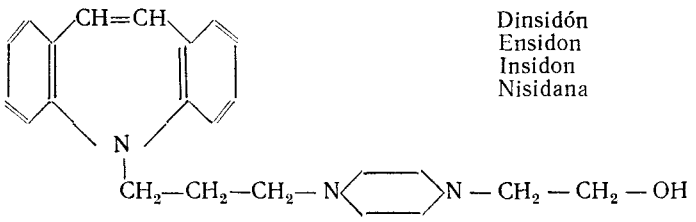


Norpramin
Pertofran

[1] *Флуспирилен* (IMAP-7) — *внутримышечный антипсихотик с 7-дневным действием*) является новым психотропным препаратом из группы (класса) Пимозида. Он обладает выраженным антипсихотическим и затормаживающим действием. Характерно то, что лечебный эффект терапевтической дозы (внутримышечно 1—10 мг) длится 7 дней. Показания: шизофрения (острая и хроническая форма); применяется при поддерживающей терапии и для профилактики рецидивов.

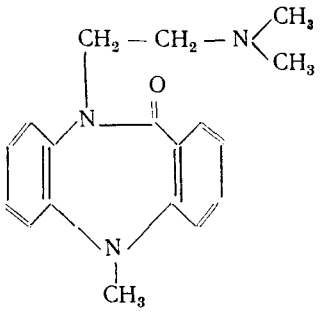
[2] По нашим данным, препарат обладает наряду с умеренно выраженным антипсихотическим действием не затормаживающим, а, наоборот, стимулирующим действием. — *Прим. ред.*

Продолжение

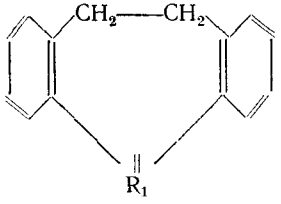
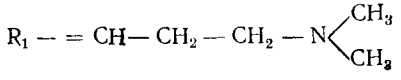
Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
TRIMEPROPIMINE (Trimeprimine) 5-(γ-Dimethylamino-β-methyl-propyl)-10, 11-dihydro-5H-dibenz-(b, f)-azepin		Stangyl Surmontil
Иминостильбены		
OPIPRAMOL 5-[γ-(β-Hydroxyaethyl-piperazino)-propyl]-5H-dibenz-(b,f)-azepin		Dinsidón Ensidon Insidon Nisidana

THYMOLEPTICA

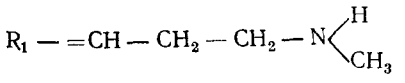
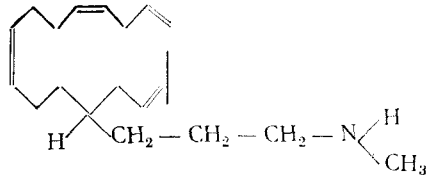
Дибензодиазепины

DIBENZEPIN 5-Methyl-10-β-dimethyl-aminoaethyl-10,11-dihydro-11-oxo-5-dibenzo(b,e)-(1,4)-diazepin		Noveril

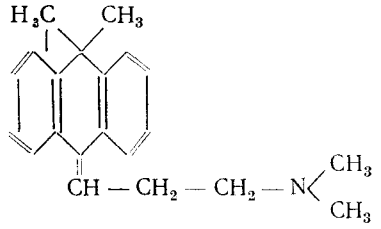
Дибензоциклогептены

ОСНОВНОЕ КОЛЬЦО		
AMITRIPTYLINE 5-(γ-Dimethylamino-propyliden)-5H-dibenzo(a,d) (1,4)-cyclo-heptadien	 Adepril Elavil Horizon Laroxyl	Saroten Sarotex Triptanol Tryptanol Tryptisol Tryptizol Uxen

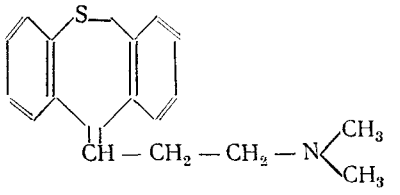
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
NORTRIPTYLINE 5-(γ-Monomethylamino-propyliden)-5H-dibenzo (a, d) (1,4)-cycloheptadien		Acetexa Allergon Arentyl Noriten Nortrilen Nortriptylin Sensival Vividyl
PROTRIPTYLIN 5-(3-Methylaminopropyl)-5H-dibenzo(a, d)-cyclohepten		Triptil Vivactyl

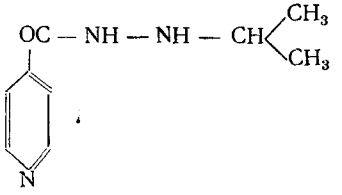
Дигидроантрацены

MELITRACEN 5-(γ-Dimethylamino-propyliden-10, 10-dimethyl (9,10)-dihydro-antracen		Trausabun

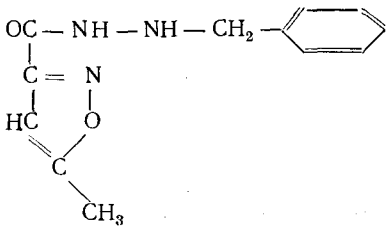
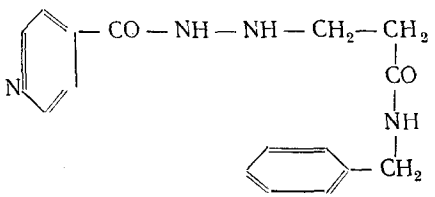
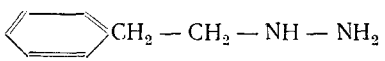
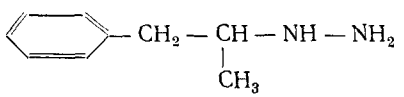
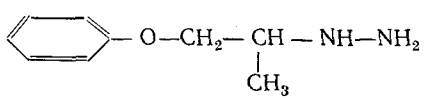
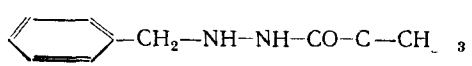
Дибензотиэпины

PROTHIADEN 5-(γ-Dimethylamino-propyliden [10, 11]-dihydro-dibenzo-(b, f)-thiepin		

ГИДРАЗИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

IPRONIAZID 1-Isonicotinoyl-2-isopropyl-hydrazin		Iprazid Ipronid Ipronin Marsalid Marsilid Rivivol

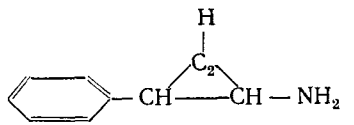
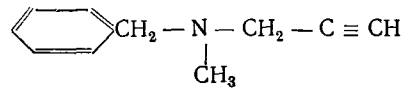
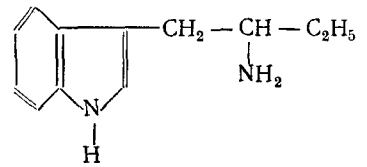
Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
ISOCARBOXAZIDE 1-Benzyl-2-(5-methyl-3-isoxazolyl-carbonyl)-hydrazin		Maraplan Marplan
NIALAMIDE N-Isonicotinoyl-N′-(β-benzyl-carboxamido-aethyl)-hydrazin		Espiril Niamid Nuredal
PHENELZINE β-Phenyl-aethyl-hydrazin		Monophen Nardelzine Nardil Phenalzine Stinerval
Alacine Fenelzina	Kalgan Monofen	
PHENIPRAZINE α-Methyl-β-phenyl-aethyl)-hydrazin		Castron Catran Catrol Cavodil Katroniazid Katroniz Miral Phenylisopropyl-hydrazin
MEBAMAZINE α-Methyl-benzyl-hydrazin		Actomol
PHENOXYPROPAZINE (1-Methyl-2-phenoxy-aethyl)-hydrazin		Drazin Drazine
PIVAZID 1-Pivaloyl-2-benzyl-hydrazin		Tersavid

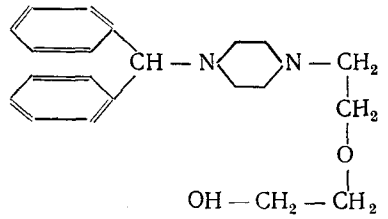
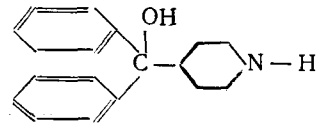
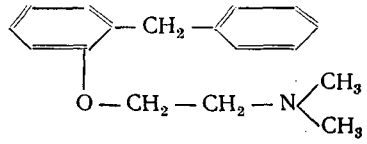
Продолжение

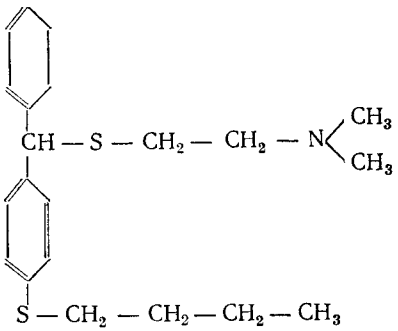
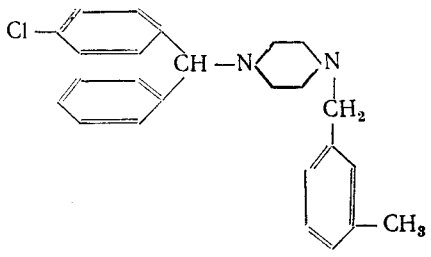
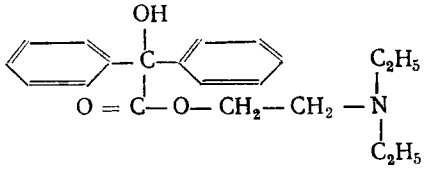
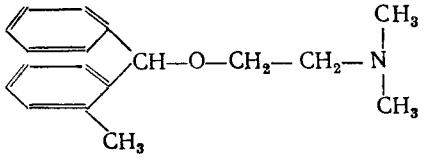
Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия

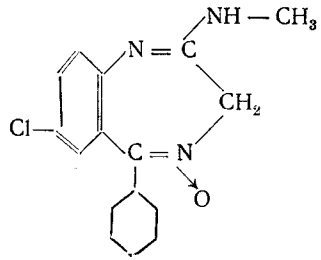
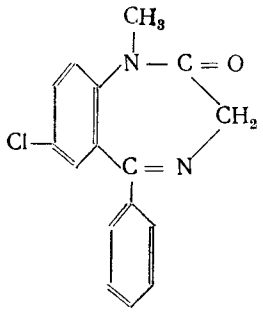
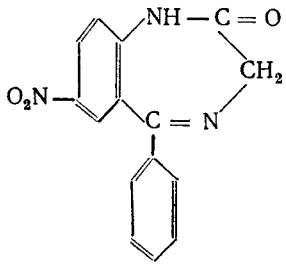
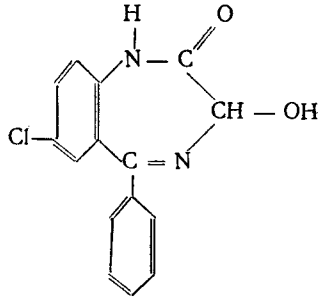
НЕГИДРАЗИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

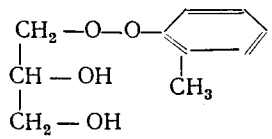
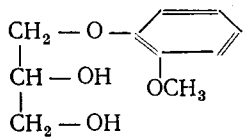
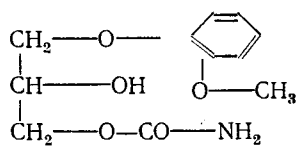
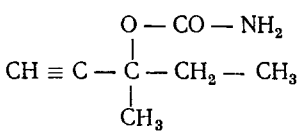
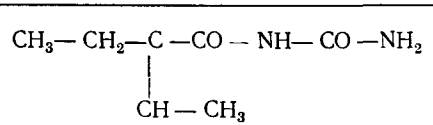
TRANYLCYPROMINE Trans-dl-2-phenyl-cyclopropylamin		Parnate Transamin
PARGYLINE N-Benzyl-N-methyl-propynyl-amin-3		Erytonyl Eutonyl
ETRYPTAMINE (Aethyltryptamin) 3-(2-Aminobutyl)-indol		Monase

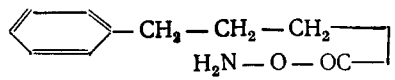
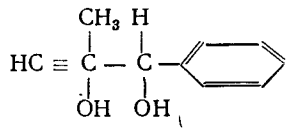
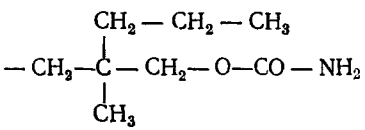
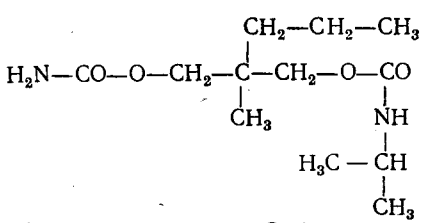
TRANGULLANTIA
ДИФЕНИЛМЕТАНЫ

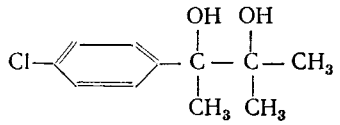
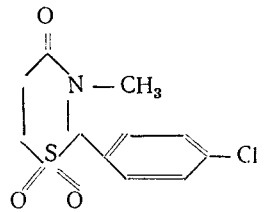
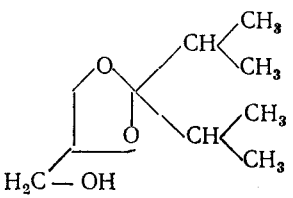
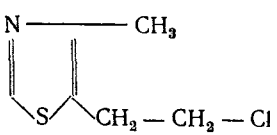
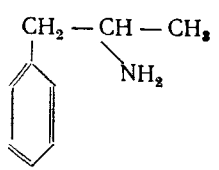
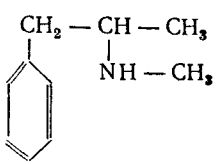
HYDROXYZINE 1-(p-Chlorbenzhydryl)-4-[2-(2-hydroxy-aethoxy)-aethyl]-piperazin		Atara Atarax Ataraxoid Aterax Idrossizina Masmoran Neurolax Parenteral Placidol Tran-Q Vistaril
AZACYCLONOL α-(4-Piperidyl)-benzhydrol		Ataractan Calmeran Frenoton Frenquel Frequel Gamma-Pipradol Mer 17 Psychosan
PHENYLTOLOXAMINE N,N-Dimethyl-2-(α-phenyl-o-tolyloxy)-aethylamin		Antin Bristamin Phenoxadrine PRN

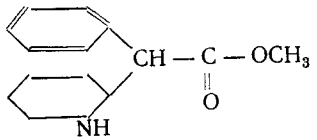
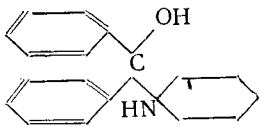
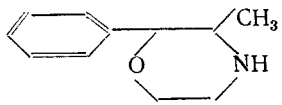
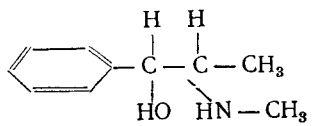
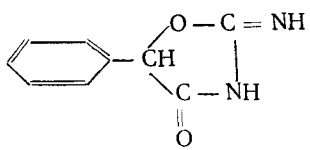
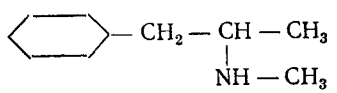
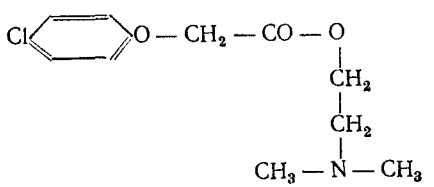
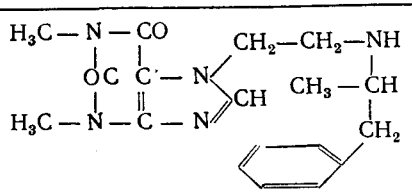
Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
CAPTODIAMINE p-Butylmercaptobenzhydryl-β-dimethylamino-aethylsulfid		Captadiamine Covatin Covatix Suvren
MECLIZINE 1-(p-Chlorobenzhydryl)-4-(m-methylbenzyl)-piperazin		Ancolan Bonamin Bonine Navicalm Neo-Istafene Postafene
BENACTYZINE Benzil-acid-β-diaethylaminoaethylester		Neuroleptone Nutinal Parasan Paratil Parpon Phoebex Procalm Savitil Stoikon Suavetil Suavitil Svavitil Tranquilline Valladan
	Amitacon Amizil Arcadin Beatilina Benacticina Benactizina Cafron Cedad	Cevanol Destendo Diazil Diphemin Fobex Ibiotyzil Lucidil Nervacton	
ORPHENADRINE β-Dimethylaminoaethyl-2′-methyl-benzhydrylaether		Brocadisipal Disipal Mefenamin Mephenamin Myophane Norflex Orphenadril Parekin

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ		
CHLORDIAZEPOXIDE 7-Chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd		Dizepin Elenium Librium Metaminodiazepossido Methaminodiazepoxide Reliberan Reposal Seren Vita Sonia Radepur
DIAZEPAM 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on		Diazepam Faustan Relanium Seduxen Valium
NITRAZEPAM 1,3-dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepinon-10		Mogadon Mogadan Radedorm
OXAZEPAM 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on		Adumbran Praxiten Tazepam

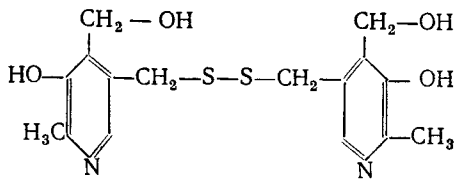
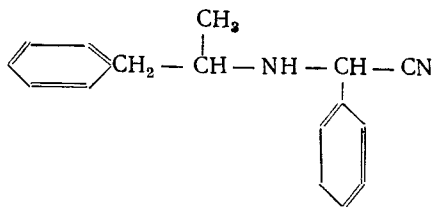
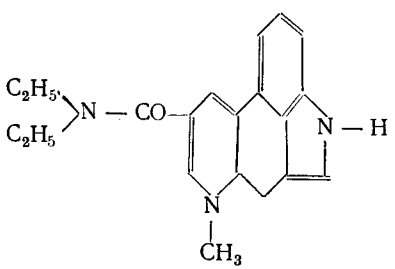
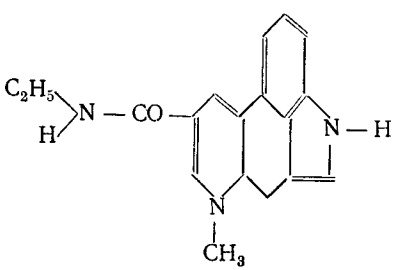
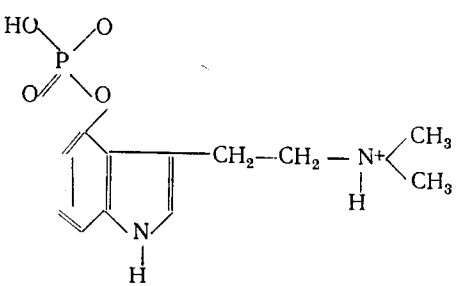
Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦЕРОЛЯ		
MEPHENESIN 3-o-Toloxy-propan-1,1-diol		Myanesin Myoserol Relaxil Tolserol Torulox
GUAIPHENESIN Guajakol-α-glycerin-aether		Guayanesin Guiamar Myocain Neuroton Oresol Oreson Reorganin Resil Respenyl Sirotol Tolyn
METHOCARBAMOL 3-o-Methoxyphenoxy-propan-1,2-diol-1-carbamat		Etroflex Guaiphenesin Carbamate Lumirelax Metocarbamol Miolaxene Miowas Neuraxin Robaxin Robaxon Tresortil
КАРБИНОЛЫ		
METHYLPENTYNOL 3-Methyl-1-pentyn-3-ol-carbamat		Dorison Dormison Hexofen Imnudorm Oblivon C Pentinol Util
ECTYLUREA 2-aethyl-cis-crotonyl-urea		Astin Ectida Ecton Ektyl Ektylcarbamid Euplacid Levanil Nestyn Nostyn Pacetin Tranzer

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
PHENPROBAMAT γ-Phenylpropanolcarbamat		Actozine Gamaquil Istonil Proformiphen
3-Methyl-3,4-dihydroxy-4-phenylbutin-1		Centalun
ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИКОЛЯ		
MEPROBAMATE 2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat		Placidon Prequil Probamato Probamyl Procalmadol Procalmidol Procarbamide Proquanil Quaname Quanil Reostral Restenil Restinal Restinil Sadanyl Sedazil Setran Shalvaton Sowell Tensol Tensonal Tranquil Tranquillan Tranquilline Tranquisan Trelmar Urbil
Amepromat Andaksin Andaxin Aneural Aneurol Aneuxral Ansietan Ansil Ansiowas Apascil Arpon Artolon Atraxin Biobamat Calmax Calmiren Cirpon Cirponyl Cyrpon Dapaz Diveron Dormabrol	Ecuanil Edenal Epicur Equanil Equatrate Equilium Equinil Equitar Gagexyl Harmonin Holbamate Madiol Margonil Mepantin Mepavlon Mepranil Meprin Meprobam Meproban Meprodil Meprosan	Meprosin Meprospan Meprotabs Meprotan Meprotaps Meprozine Miltamato Miltaun Miltown Miltuan Morbam Neo-Tran Nervonus Oasil Orelovol Pan-Tranquil Panediol Paxin Perequietil Perequil Pertranquil	
CARISOPRODOL N-Isopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propandioldicarbamat		Mediquil Mioartrina Miolisodol Mioril Nospasm Rela Relax Sanoma Soma Somadril Somalgit Somanil
Apesan Brianil Carisol	Carisoma Carisoprol Flexatral	

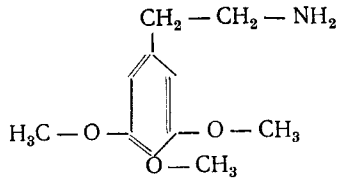
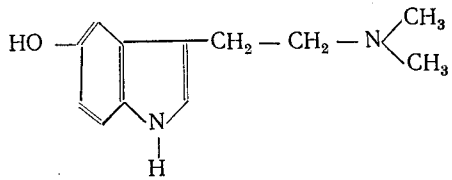
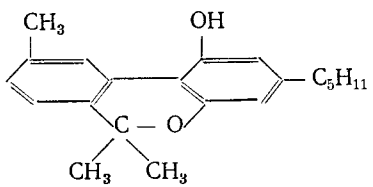
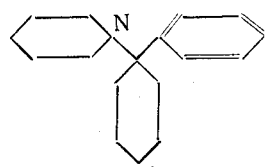
Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
PHENAGLYCODOL 2-p-Chlorphenyl-3-methyl-2,3-butandiol		Fenaglicodolo Phenglykodol Remin Sinforil Stesil Ultran
	Acalmid Acalo	Alterton Atadiol	
РАЗНЫЕ		
CHLORMETHAZONE 2-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-4-metathiazanone-1,1-dioxyd		Banabin Chlormethazanone Fenarol Muskel Rilaquil Trancopal
PROMOXOLANE 4-Hydroxymethyl-2,2-diisopropyl-1,3-dioxolan		Dimethylane Dimethylyn Dioxolane Glyketal Meproxol Promoxol Promoxolone
CHLORMETHIAZOL 4-Methyl-5-(β-chloraethyl)-thiazol		Distraneurin Hemineurin Thiaminal
PSYCHOSTIMULANTIA		
AMPHETAMIN β-Phenylisopropylamin		Adiparthrol Aktedron Amphedrin Benzedrin Dexedrine Dextro-Amphetamin	Elastonon Fenamin Ortedrin Phenedrin Psychidrin Psychoton
METHAMPHETAMIN 1-Phenyl-2-methyl-aminopropan		Amphedroxin Desoxyne Desyphed Dexoval Doxyphed Drinalfa Efroxine	Isophen Metamsustac Methedrine Norodrin Pervitin Semoxydrine Syndrox

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
METHYLPHENIDAT Methyl-α-phenyl-α-piperidyl-(2)-acetat		Centedrin Meridil Rilatin Ritalin
PIPRADOL α-(-2-Piperidyl)-benzhydrol		Alertol Cadexyl Gerodyl Leptidrol Luxidin Meratran Meretran Piridrol
PHENMETRAZIN 2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxacin		Preludin
EPHEDRIN (—) 1-Phenyl-2-methyl-aminopropanol		Ephetonin
POMOLIN (Phenoxazol) 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin		Kethamed Pondex Tradon
PROPYLHEXEDRIN Cyclohexyl-isopropyl-methylamin		Benzedrex Eventin
CENTROPHENOXIN Dimethyl-aminoaethyl-p-chloracetat		Helfergin Lucidril
FENETHYLLIN 7-[2'-(1''-Methyl-2''-phenyl-aethylamino)-aethyl]-theophyllin		Captagon

Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
PYRITHIOXIN Bis-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl-piridyl-(5)-methyl)-disulfid		Encephabol
APONEURON α-Phenyl-α-N-(1-phenyl-isopropyl)-amino-acetonitril)		Eponeuron
PSYCHODYSLEPTICA		
LYSERGINDIAETHYLAMID		Delysid Lysergid LSD-25
LYSERGINMONOAETHYLAMID		
PSYLOCYBIN o-Phosphoryl-4-hydroxy-N-dimethyl-tryptamin		Indocybin

Продолжение

Родовое название	Химическая формула	Торговые (патентные, фирменные) названия
3,4,5-Trimethoxyphenyl-β-aminoethan		Meskalin
N-N-dimethyl-5-hydroxy-tryptamin		Bufotenin
TETRAHYDROCANNABINOL		Cannabinol Haschisch Marihuana
PHENYLCYCLIDIN 1-Phenyl-cyclohexyl-piperidin		Sernyl

СОДЕРЖАНИЕ

Общая фармакология 9
Введение 9
К истории вопроса 12
Классификация психотропных средств 15
Механизм действия 19
Химическая структура и клиническое действие 19
Биологические основы психофармакологического действия 24
Медиаторы центральной нервной системы 27
Ацетилхолиновая медиация 28
Адренергические механизмы центральной нервной системы . . . 31
Психофармакологические медикаменты 39
Нейролептики 39
Химическая характеристика . . . 39
Фармакологическая характеристика 42
Клиническая характеристика 44
Нейролептики с широким спектром действия 54
Нейролептики с умеренно сильным действием 57
Мощные нейролептики . . . 61
Антидепрессанты 66
Химическая характеристика . . . 66
Фармакологическая характеристика 68
Клиническая характеристика 69
Трициклические антидепрессанты (тимолептики) 72
Ингибиторы моноаминоксидазы 75
Транквилизаторы 76
Химическая характеристика . . . 77
Фармакологическая характеристика 77
Клиническая характеристика 78
Дифенилметаны 79
Бензодиазепины 80
Производные глицероля . . . 81
Карбинолы 82
Производные гликоля 82
Разные препараты 83
Психостимуляторы 84
Психодиэлептики 88
Переходные формы психофармакологических средств 91
Методы исследования 93
Экспериментальные методы . . . 94
Начальный этап исследования . 94
Этап целенаправленного нейрофармакологического исследования . . 95
Клинические испытания 99
Литература 105
ВВЕДЕНИЕ В ПСИХОФАРМАКОЛОГИЮ 110
Терапевтический план 110
Выбор препарата и дозировка . . . 112
Индивидуальная чувствительность 115
Привыкание 115
Дозировка 116
Нейролептический порог 116
Терапевтические схемы 118
Комбинированный метод . . . 119
Несовместимость 120
Способы применения 123
Поддерживающая терапия 123
Возрастной фактор и фармакотерапия 125
Детский возраст 126
Пожилой возраст 128
Применение психотропных средств при особых физиологических состояниях 130
Беременность 131
Месячные 132
Плацебо-эффект и воздействие среды 132
Фармакотерапия и психотерапия . . 136
О так называемой коррекции фармакотерапии 141
Некоторые взаимосвязи между осложнениями и прогнозом . . . 146
Противопоказания 150
Литература 150
ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 153
Шизофрения 153
Терапевтический план 154
Влияние нейролептиков на симптомы шизофрении 155
Лечение острого приступа . . . 158
Лечение субхронических и хронических форм шизофрении 164
Лечение так называемого шизофренического дефекта 166
Поддерживающая терапия . . . 167
Фармакологические предпосылки психо- и социотерапии шизофрении 169
Депрессивные состояния 171
Эндогенные и инволюционные депрессии 174
Резистентность к антидепрессантам 177
Прочие депрессии 178
Фармакотерапия и психотерапия депрессий 179
Маниакальные состояния 182
Эпилепсия 183
Лечение эпилептических припадков 184
Лечение психических расстройств 189
Психофармакологические средства и эпилептические припадки . . . 191
Психотерапия эпилепсии 192
Экзогенные психозы 193
Терапевтический план 195
Противопоказания 195
Выбор препарата и дозировка . . 197
Влияние на отдельные экзогенные синдромы 197
Лечение алкоголизма 200
Острые алкогольные интоксикации 200
Психозы при хроническом алкоголизме 201
Лечение хронического алкоголизма 205
Фармакотерапия при неврозах . . 206
Общие положения терапии неврозов 208
Медикаменты, применяемые при отдельных синдромах 209
Особенности медикаментозной терапии 212
Поддерживающая фармакотерапия 214
Фармакогенная помощь при отдельных психотерапевтических методах 215
Фармакотерапия психопатий . . . 216
Фармакотерапия наркоманий . . . 218
Психотропные средства в детской психиатрии 220
Эндогенные психозы 220
Неврозы и другие психогенные реакции 222
Олигофрения 222
Психопатии, характеропатии и др. 224
Психофармакологические средства и геронтопсихиатрия 225
Применение психофармакологических средств в различных областях медицины 228
Внутренняя медицина 229
Педиатрия 231
Гинекология и акушерство . . . 233
Неврология 233
Хирургия 235
Дерматология 236
Стоматология 236
Психотропные средства в борьбе с болями 236
Литература 239
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ 243
Побочные явления и осложнения . . 243
Побочные явления, вызываемые нейролептиками 245
Нервная система 245
Соматическая сфера 252
Психическая сфера 259
Побочные явления, вызываемые антидепрессантами 264
Нервная система 264
Соматическая сфера 267
Психическая сфера 269
Побочные явления, вызываемые транквилизаторами 272
Нервная система 272
Соматическая сфера 272
Психическая сфера 273
Побочные явления, вызываемые психостимуляторами 274
Нервная система 274
Соматическая сфера 274
Психическая сфера 274
Острые интоксикации 276
Лечение интоксикаций 280
Литература 282
КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПСИХИАТРИИ 285
Экспериментальные психозы в теории и практике 286
ЛСД-психозы 286
Теоретические проблемы 288
Клинические проблемы 289
Диагностическое значение . . . 292
Терапевтическая ценность . . . 295
Фармакогенный патоморфоз эндогенных психозов 297
Изменения в структуре психозов . . 298
Изменения в динамике 300
Нейролептическая депрессия . . . 300
Изменения в ремиссиях 303
Патоморфоз инволюционных психозов 305
Проблема шизофренического дефекта в свете психиатрической фармакотерапии 305
О некоторых понятиях клинической психофармакологии 308
Собственно психическое действие и клинический эффект 308

Психотропное и антипсихотическое действие 310
Непосредственное и отдаленное действие 312
Общее успокаивающее и специфически-упорядочивающее действие . . 313
Литература 313

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И НЕКОТОРЫЕ СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИАТРИИ 316

Значение фармакотерапии в изменении облика и структуры психиатрических больниц 316
Внутрибольничная атмосфера . . 317
Структура и организация . . . 318
Состав больных 319
Фармакотерапия и задачи внебольничной психиатрической помощи . . . 319
Фармакотерапия и некоторые психологические и социальные проблемы . . 321
Фармакотерапия и личность психически больного 321
Фармакотерапия, психически больной и семейная среда 322
Фармакотерапия, психически больной и общество 322
Психофармакология и трудовая деятельность 323
Психофармакологическое воздействие и вождение транспорта . . 323
Психофармакологическое воздействие и другие виды трудовой деятельности 326
Привыкание к фармакологическим средствам и абстиненция . . . 327
Литература 328

ПРИЛОЖЕНИЕ. ТАБЛИЦА ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ 331

Темков И., Киров К.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

Редактор *Г. Я. Авруцкий*
Техн. редактор *А. М. Миронова*
Корректор *Н. В. Агеева*
Художественный редактор *И. М. Иванова*
Переплет художника *С. С. Елинсон*

Сдано в набор 13/VIII 1970 г. Подписано к печати 3/II 1971 г. Формат бумаги 70×100¹/₁₆ 22,25 печ. л. (условных 28,93 л.) 30,69 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Тираж 10 000 экз. МН-79.

Издательство «Медицина».
Москва, Петроверигский пер., 6/8

Заказ 1511. 11-я типография Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР. Москва, Нагатинская ул., д. 1.

Цена 2 р. 63 к.